

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**FACTORES DE RIESGO DE DESCARGA
CATECOLAMINÉRGICA Y/O INESTABILIDAD
HEMODINÁMICA EN LA CIRUGÍA DEL
FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA**

TESIS DOCTORAL

AUTOR:

Íñigo García Sanz

DIRECTORES

Prof. Dra. Dña. María Elena Martín Pérez

Dr. D. Manuel Luque Ramírez

MADRID 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**FACTORES DE RIESGO DE DESCARGA
CATECOLAMINÉRGICA Y/O INESTABILIDAD
HEMODINÁMICA EN LA CIRUGÍA DEL
FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA**

TESIS DOCTORAL presentada por el Licenciado en Medicina
D. Íñigo García Sanz para optar al grado de Doctor en Medicina
por la Universidad Autónoma de Madrid

DIRECTORES

Prof. Dra. Dña. María Elena Martín Pérez

Dr. D. Manuel Luque Ramírez

MADRID 2017

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

Dña. **María Elena Martín Pérez**, Jefe Clínico del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid y Profesora Asociada del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y Doctora en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICO:

Que D. Íñigo García Sanz ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado:

**“FACTORES DE RIESGO DE DESCARGA CATECOLAMINÉRGICA Y/O
INESTABILIDAD HEMODINÁMICA EN LA CIRUGÍA DEL
FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA”**

y que reúne los requisitos exigidos para optar al grado de Doctor en Medicina.

Para que así conste, firmo el presente certificado en Madrid, a 12 de junio de 2017

Fdo.: **María Elena Martín Pérez**

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO DE LA UAM

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

D. **Manuel Luque Ramírez**, Médico Adjunto del Servicio Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid y Doctor en Medicina por la Universidad Alcalá de Henares,

CERTIFICO:

Que D. Íñigo García Sanz ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado:

**“FACTORES DE RIESGO DE DESCARGA CATECOLAMINÉRGICA Y/O
INESTABILIDAD HEMODINÁMICA EN LA CIRUGÍA DEL
FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA”**

y que reúne los requisitos exigidos para optar al grado de Doctor en Medicina.

Para que así conste, firmo el presente certificado en Madrid, a 12 de junio de 2017

Fdo.: **Manuel Luque Ramírez**

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO DE LA UAM

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero expresar mi gratitud al Servicio de Farmacología Clínica del Hospital de La Princesa, por facilitar el desarrollo de los estudios con su inestimable colaboración en la recogida y estudio de las muestras. En concreto, quiero mencionar a Manu, María y Jesús con los que he tratado directamente sin querer olvidarme de aquellos que han trabajado más puntualmente o en la sombra. Gracias a los anestelistas y enfermeras de quirófano de la cuarta planta por su implicación en la recogida de datos hemodinámicos y obtención y traslado de las muestras de sangre.

Elena, presencia cercana en toda mi vida profesional. De ti aprendí como estudiante, como residente y como adjunto. Gracias por acompañarme todos estos años y ayudarme a lograr este objetivo.

Manuel, no tengo palabras. Gracias por tu ayuda, por tu tiempo, por tu inestimable opinión en los momentos de duda, por tu paciencia y disponibilidad, por tus palabras de ánimo...por todo lo que has hecho para que este proyecto llegue a buen puerto. Sin ti, esta entrega no hubiera sido posible.

A mis amigos, que no han parado de animarme, de ofrecerse, de estar pendientes y acompañarme desde el cariño y la cercanía. Francamente habéis sido de gran ayuda. María y Pablo, especialmente agradecido por vuestro “soporte técnico”. No puedo olvidarme de Dionisio que tanto me insistía y tanta ayuda me ofrecía. Contigo, con tu experiencia, hubiera sido más fácil. A María de la O y Óscar por facilitarnos la vida con frecuentes gestos y detalles.

Gracias a mis padres que han estado a mi lado en todo el proceso, pendientes de mí y de los míos. Gracias, Quique, por ofrecerme desde pequeño el ejemplo del médico responsable, profesional, riguroso y a la vez, cercano con sus pacientes. Gracias, Itziar, por transmitirme esa pasión por la medicina y el trabajo bien hecho. Espero mantener siempre la ilusión por mi trabajo como vosotros lo hicisteis hasta vuestra jubilación. A mi hermano Ibon, por su asesoramiento técnico.

Y por último, gracias a Teresa, Cristina y Nacho. Gracias por comprender la importancia, por “ayudarme” haciendo vuestros deberes a mi lado, por las horas robadas a vuestros juegos, a vuestros viajes, a vuestras cosas a veces tan pequeñas como importantes.

Isabel, ... ¿qué decir? Sin ti, imposible.

ÍNDICE

ABREVIATURAS y ACRÓNIMOS	1
RESUMEN	3
I. INTRODUCCIÓN	9
1. Antecedentes	11
2. Cirugía del feocromocitoma	13
2.1. Cirugía del feocromocitoma/paraganglioma	13
2.2. Recuerdo anatómico	15
2.3. Tipos de vías y abordajes quirúrgicos	17
3. Preparación farmacológica preoperatoria	19
3.1. Feocromocitomas normotensos	20
4. Inestabilidad hemodinámica intraoperatoria	21
4.1. Factores de riesgo de hipertensión arterial	21
4.2. Factores de riesgo de hipotensión arterial	28
5. Postoperatorio	29
5.1. Tensión arterial	29
5.2. Control glucémico	30
5.3. Insuficiencia suprarrenal aguda	30
5.4. Factores de riesgo de morbilidad postoperatoria	31
6. Seguimiento	31
II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	33
1. Hipótesis de trabajo	35
2. Objetivos de la investigación	35
2.1. Objetivo principal	35
2.2. Objetivos secundarios	35
III. PACIENTES Y MÉTODOS	37
1. Diseño del estudio	39
1.1. Selección de la muestra	39
1.2. Criterios de inclusión	39
1.3. Criterios de exclusión	39
2. Descripción de los procedimientos	40
2.1. Diagnóstico del Pheo/PG	40

2.2. Preparación farmacológica preoperatoria	40
2.3. Protocolo anestésico	41
2.4. Procedimiento quirúrgico	42
2.5. Determinación de catecolaminas plasmáticas perioperatorias	45
2.6. Postoperatorio	47
3. Tamaño de la muestra	47
4. Variables de estudio	48
4.1. Variables demográficas	48
4.2. Variables preoperatorias	48
4.3. Variables de la intervención quirúrgica	49
4.4. Variables postoperatorias – complicaciones	51
4.5. Variables anatomopatológicas	52
4.6. Variables del seguimiento	52
5. Análisis estadístico	52
5.1. Estadística descriptiva	52
5.2. Estadística inferencial	53
6. Aspectos éticos y legales	54
6.1. Declaración de cumplimiento, cumplimiento de los requisitos éticos y regulatorios	54
6.2. Confidencialidad de los pacientes	54
6.3. Consentimiento Informado	55
6.4. Compensación a los sujetos	55
6.5. Difusión de resultados	55
IV. RESULTADOS	57
1. Análisis descriptivo y comparación de casos controles	59
1.1. Pacientes estudiados	59
1.2. Preparación farmacológica preoperatoria	65
1.3. Técnica anestésica	66
1.4. Técnica quirúrgica	71
1.5. Estudio hemodinámico y de catecolaminas perioperatorios	73
1.6. Morbimortalidad	77
1.7. Estancia hospitalaria	79
1.8. Estudio anatomopatológico	79
1.9. Seguimiento	79

2. Correlación de niveles de catecolaminas plasmáticas y hemodinamia	80
2.1. Descarga de catecolaminas (lesiones unilaterales laparoscópicas)	80
2.2. Correlación de variables hemodinámicas con CTCs plasmáticas perioperatorias	81
2.3. Eventos hemodinámicos perioperatorios	86
3. Correlación entre el tamaño del Pheo/PG y niveles de catecolaminas	89
3.1. Correlación entre tamaño del Pheo/PG y catecolaminas en orina de 24 horas	89
3.2. Correlación entre catecolaminas urinarias de 24 horas diagnósticas y catecolaminas plasmáticas perioperatorias	90
3.3. Correlación entre tamaño del Pheo/PG y catecolaminas plasmáticas perioperatorias	90
3.4. Niveles de catecolaminas urinarias y plasmáticas preoperatorias según lateralidad.	95
4. Perfil de secreción de catecolaminas y análisis hemodinámico perioperatorio en cirugía laparoscópica unilateral	96
4.1. Feocromocitomas vs controles	96
4.2. Feocromocitomas derechos frente a izquierdos	97
4.3. Feocromocitomas diagnosticados por síntomas	100
4.4. Feocromocitomas diagnosticados por despistaje de enfermedad familiar	100
4.5. Feocromocitomas ≥ 3 cm vs < 3 cm	103
4.6. Feocromocitomas ≥ 4 cm vs < 4 cm	103
4.7. Feocromocitomas ≥ 6 cm vs < 6 cm	106
4.8. Feocromocitomas hipertensos vs feocromocitomas normotensos	106
4.9. Feocromocitomas preparados con alfabloqueantes vs calcioantagonistas	109
4.10. Factor cirujano	109
4.11. Feocromocitomas con catéter epidural	109
4.12. Análisis según analgésico intraoperatorio (fentanilo vs remifentanilo)	113
4.13. Análisis según gas halogenado intraoperatorio (sevoflurano vs desflurano)	113
4.14. Inestabilidad hemodinámica o necesidad de aminos intraoperatorias	113
5. Análisis de secreción de CTCs una vez seccionada la vena suprarrenal	117
6. Variables relacionadas con inestabilidad hemodinámica o morbilidad p.o.	119
6.1. Inestabilidad hemodinámica o necesidad de aminos	119
6.2. Tratamiento intraoperatorio conjunto con vasodilatadores y betabloqueantes	125
6.3. Aminos postoperatorias	129
6.4. Hipoglucemia	133
6.5. Complicaciones postoperatorias	135

7. Estancia media	141
V. DISCUSIÓN	143
1. Diagnóstico	147
2. Correlación de niveles de catecolaminas plasmáticas y hemodinamia	148
3. Correlación entre el tamaño del Pheo/PG y niveles de catecolaminas	151
4. Perfil de secreción de catecolaminas y análisis hemodinámico perioperatorio en cirugía laparoscópica unilateral.	152
5. Secreción de catecolaminas plasmáticas tras seccionar la vena suprarrenal	155
6. Variables relacionadas con inestabilidad hemodinámica o morbilidad p.o.	156
6.1 Variables relacionadas con inestabilidad hemodinámica perioperatoria	156
6.2. Variables relacionadas con morbilidad p.o.	163
7. Puntos fuertes y limitaciones del estudio	166
7.1. Puntos fuertes	166
7.2. Limitaciones del estudio	166
VI. CONCLUSIONES	167
VII. BIBLIOGRAFÍA	171
VIII. ANEXOS	185
Anexo I: Hoja de información al paciente y consentimiento informado para pacientes con Pheo/PG.	187
Anexo II: Hoja de información al paciente y consentimiento informado para pacientes con patología de la glándula suprarrenal distinta a Pheo/PG.	192
Anexo III: Consentimiento informado de cirugía abierta	197
Anexo IV: Consentimiento informado de cirugía laparoscópica	201
Anexo V: Hoja de información al paciente: Normas alimentarias para determinación de catecolaminas, metanefrinas y ácido vanilmandélico.	205
Anexo VI: Cuaderno de recogida de datos (CRD)	207
Anexo VII: Protocolo de recogida de muestras en quirófano	213
Anexo VIII: Aprobación del Comité de Ética de la investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de La Princesa	214
Anexo IX: Clasificación de complicaciones según Clavien-Dindo	215
Anexo X: Características de los Pheo/PGs intervenidos	216
Anexo XI. Características de los controles intervenidos	217

ABREVIATURAS y ACRÓNIMOS

A	Adrenalina
AA	Antiarrítmico
ACV	Accidente cerebrovascular
ADO	Antidiabético oral
AMHC	Alteración del metabolismo de los hidratos de carbono
BB	Betabloqueante
BPC	Buenas Prácticas Clínicas
CCA	Calcioantagonistas
C-D	Clavien-Dindo
CEI	Comité Ético de Investigación
CI	Consentimiento Informado
cm	Centímetros
CO ₂	Dióxido de carbono
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
CTCs	Catecolaminas
Dcha	Derecha
Dopa	Dopamina
DM	Diabetes Mellitus
DXZ	Doxazosina
FNX	Fenoxibenzamina
HD	Hemodinamia/hemodinámicas
HTA	Hipertensión arterial
HUP	Hospital Universitario de La Princesa
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IHD	Inestabilidad hemodinámica
IMC	Índice de Masa Corporal

IOT	Intubación orotraqueal
i.v.	Intravenoso
Izda	Izquierda
lpm	Latidos por minuto
LSN	Límite Superior de la Normalidad
Max	Máximo/a
Min	Mínimo/a
mmHg	Milímetros de mercurio
N	Normal
NA	Noradrenalina
NEM	Neoplasia Endocrina Múltiple
NF	Neurofibromatosis
PA	Presión arterial
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAM	Presión Arterial Media
PAS	Presión Arterial Sistólica
PFP	Preparación Farmacológica Preoperatoria
PG/ PGs	Paraganglioma/ Paragangliomas
Pheo/ Pheos	Feocromocitoma/ Feocromocitomas
p.o.	Postoperatorio/a
PZS	Prazosin
RM	Resonancia Magnética
TC	Tomografía Computarizada
VD	Vasodilatador
VHL	Von Hippel-Lindau

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

El feocromocitoma/paraganglioma (Pheo/PG) es una tumoración neuroendocrina poco frecuente, derivada del tejido cromafín del sistema nervioso simpático, y que se caracteriza en un importante número de casos por una liberación inadecuada de catecolaminas al torrente circulatorio. La edad y forma de presentación es muy variable, desde pacientes con la clásica triada de síntomas (hipertensión arterial, cefalea y sudoración profusa) a pacientes asintomáticos identificados en estudios de despistaje de síndromes familiares. Además, cada vez es más frecuente el diagnóstico incidental en pruebas radiológicas solicitadas por otro motivo. El tratamiento de elección es quirúrgico, habitualmente mediante abordaje laparoscópico.

Aunque el comportamiento clínico en cada uno de los diferentes escenarios de presentación es claramente distinto, actualmente, los pacientes con diagnóstico de feocromocitoma son preparados farmacológicamente antes de la cirugía, generalmente mediante un bloqueo $\alpha \pm \beta$ adrenérgico, independientemente de que sean asintomáticos, normotensos o no secretores. El fundamento de la preparación farmacológica preoperatoria (PFP) es evitar el efecto de las descargas de catecolaminas intraoperatorias y su consecuente repercusión hemodinámica. Dicha preparación, la mayoría de las veces, se realiza con un bloqueante α no selectivo (fenoxibenzamina), fármaco que los pacientes normotensos toleran con dificultad e implica ingresos prolongados antes de la intervención quirúrgica. Por otro lado, esta preparación podría incluso agravar la hipotensión postresección. En este sentido hay escasa evidencia al respecto de la indicación de preparación sistemática de todos los pacientes, independientemente del contexto clínico, dada la escasez de estudios prospectivos por la escasa prevalencia de la enfermedad.

A pesar de la correcta PFP, se sigue presentando inestabilidad HD intra y postoperatoriamente por lo que, ante la controversia de si se ha de realizar o no una PFP sistemática, es de interés identificar factores de riesgo tanto de HTA como de hipotensión arterial. Los episodios hipertensivos suelen ocurrir antes de la resección de la lesión (frecuentemente en relación con la intubación orotraqueal, la creación del neumoperitoneo y la manipulación glandular). En cambio los episodios hipotensivos suelen acontecer una vez resecada la glándula, pudiendo prolongarse en el postoperatorio a pesar de una correcta expansión de volumen y requerir una perfusión continua de vasopresores.

De nuevo, los trabajos que evalúan de forma sistemática la relación entre eventos hemodinámicos y concentraciones circulantes de catecolaminas en el periodo perioperatorio son muy escasos. Además, los hallazgos de trabajos iniciales pueden haberse visto modificados por el cambio en el manejo anestésico de los eventos hemodinámicos intraoperatorios. Así, la monitorización continua de presión arterial y la evolución de los fármacos que se manejan de forma intraoperatoria (vasodilatadores y β -bloqueantes principalmente), de acción rápida y vida media corta, permiten incluso plantear la posibilidad de no preparar sistemáticamente a los pacientes.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La liberación de catecolaminas en los pacientes intervenidos de feocromocitoma /paraganglioma se relaciona con los cambios hemodinámicos perioperatorios y con la forma de presentación.

OBJETIVOS

Principal

- Analizar si los cambios hemodinámicos perioperatorios en pacientes sometidos a cirugía de feocromocitoma/paraganglioma se relacionan con los niveles plasmáticos de catecolaminas pre, intra y postoperatorios.

Secundarios

- Describir el perfil de descarga catecolaminérgica en los distintos momentos de la intervención quirúrgica, así como factores de riesgo de inestabilidad hemodinámica.
- Estudiar si la forma de presentación influye en la descarga de catecolaminas y/o en el comportamiento hemodinámico perioperatorio.
- Analizar el comportamiento hemodinámico y analítico tras la sección de la vena suprarrenal.
- Identificar factores de riesgo de morbilidad postoperatoria.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio de corte longitudinal, no intervencionista, abierto, controlado y no aleatorizado, en el que se recogieron parámetros clínicos, exploratorios y analíticos prequirúrgicos, tipo y duración de PFP, fármacos anestésicos empleados, monitorización intraoperatoria realizada, fármacos utilizados para control hemodinámico (vasodilatadores, betabloqueantes antiarrítmicos y/o vasopresores) intra o postoperatoriamente, tipo de abordaje quirúrgico, duración de la cirugía, complicaciones postoperatorias y estancia media hospitalaria.

Se realizaron determinaciones de catecolaminas plasmáticas circulantes y medición de variables hemodinámicas (presión arterial y frecuencia cardíaca) en diferentes momentos de la intervención quirúrgica: día previo de la cirugía, pre-inducción anestésica, tras intubación orotraqueal, una vez colocado el paciente (en cirugía laparoscópica), tras la incisión (en cirugía abierta), una vez establecido el neumoperitoneo (en cirugía laparoscópica), durante la disección/manipulación periglandular, a los cinco minutos tras la sección de la vena suprarrenal, tras la extracción de la glándula, a las 2 y 24 horas postoperatorias. Se extrajeron muestras extras ante incidencias hemodinámicas durante el procedimiento (evento hiper o hipotensivo o taquicardia).

Se definieron 2 grupos:

- Un grupo de pacientes con feocromocitoma y/o paraganglioma intervenidos en el Servicio de Cirugía General y Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa (casos).

- Un grupo de pacientes con patología suprarrenal no relacionada con la médula suprarrenal y con indicación quirúrgica (controles).

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 31 pacientes intervenidos de Pheo/PG de forma consecutiva entre febrero de 1998 y diciembre de 2016. En este tiempo se resecaron 35 Pheos y 2 PGs en 34 cirugías (de los Pheos cinco casos fueron bilaterales con tres casos intervenidos de forma sincrónica y dos de forma metacrónica). Se han incluido en el estudio 13 controles.

El 41% de los pacientes fueron diagnosticados de forma incidental (Grupo Incidental), el 32% en el despistaje de enfermedades familiares (Grupo Screening) y el 27% por presentar síntomas (Grupo Síntomas). Los Pheo/PGs presentaron valores menores de presión arterial al diagnóstico y el día previo a la cirugía que los controles ($P < 0,05$). Aunque, el tamaño de las lesiones de los pacientes con Pheo/PGs en las pruebas de imagen (TC y/o RM) fue mayor que en el grupo control, esta diferencia no fue significativa. Todos los pacientes intervenidos de Pheo/PG fueron preparados farmacológicamente de forma preoperatoria, la mayoría con fenoxibenzamina (\pm betabloqueante \pm calcioantagonistas) mientras que únicamente seis pacientes seleccionados han sido preparados exclusivamente con calcioantagonistas. Los Pheo/PGs precisaron más frecuentemente tratamiento con vasodilatadores y/o betabloqueantes para control hemodinámico intraoperatorio, más sueroterapia i.v. intraoperatoria y aminos p.o. en comparación con los controles ($P < 0,05$). Los Pheo/PGs presentaron más complicaciones p.o. que los controles, la mayoría grado II de Clavien-Dindo, así como una mayor estancia hospitalaria p.o. ($P < 0,05$). No hay morbilidad vascular ni mortalidad p.o. ni casos de Pheo/PG malignos.

Se demuestra una correlación entre catecolaminas en orina de 24 horas preoperatorias (NA y A) y el tamaño de la lesión ($r = 0,639$ y $r = 0,602$, $P < 0,001$), así como entre el tamaño y las catecolaminas urinarias con las catecolaminas plasmáticas perioperatorias ($P < 0,05$). Los Pheos derechos presentaron mayores concentraciones de adrenalina plasmática en el momento basal que los izquierdos. Las catecolaminas plasmáticas, principalmente el incremento de NA con respecto a niveles basales, se correlaciona con la PAS, PAD y PAM durante la intubación orotraqueal, colocación del paciente, neumoperitoneo y manipulación periglandular. No obstante, no hemos objetivado diferencias significativas en relación a los eventos hemodinámicos intraoperatorios ($PAS \geq 160$ mmHg, $PAS \geq 180$ mmHg, $PAS \geq 200$ mmHg, $PAS \leq 90$ mmHg, $PAM \leq 60$ mmHg, $FC \geq 100$ lpm y $FC \leq 50$ lpm) entre Pheo/PGs y controles, salvo en la manipulación periglandular.

En los Pheos resecados laparoscópicamente objetivamos que la manipulación periglandular y en menor medida la creación del neumoperitoneo, son los principales estímulos de descarga de catecolaminas durante la cirugía, secretando mayor cantidad de catecolaminas durante la disección las lesiones derechas, los pacientes del Grupo Síntomas y los pacientes hipertensos al diagnóstico. El ser diagnosticado en el despistaje de enfermedades familiares y la preparación preoperatoria con calcioantagonistas actúan como un factor protector de descarga de catecolaminas durante la manipulación, al contrario que el tamaño de la lesión (≥ 3 cm, ≥ 4 cm y ≥ 6 cm). La valoración de los incrementos de catecolaminas sobre

valores basales no presenta diferencias significativas en relación al cirujano responsable de la intervención.

En nuestro estudio el 81 % de los pacientes presentaron un incremento de NA y/o A circulante tras la sección de la vena suprarrenal, con escasa repercusión hemodinámica.

Los niveles elevados de NA en orina de 24 horas y el tamaño mayor de 4 cm se comportan como factor de riesgo de inestabilidad hemodinámica y/o necesidad de aminos p.o., mientras que el diagnóstico en el despistaje de enfermedades familiares actúa como factor protector. No hemos identificado factores de riesgo de hipoglucemia p.o. entre las variables preoperatorias. Los pacientes que presentan hipoglucemia postquirúrgica son aquellos que presentan una secreción de NA menor durante la cirugía ($P < 0,05$), mientras que los que precisan aminos p.o. son los que presentan mayores concentraciones de NA plasmática intraoperatoriamente. La mayor edad, ser hipertenso al diagnóstico y presentar valores de PAM más elevados el día previo a la cirugía se asocian con la aparición de complicaciones p.o.

CONCLUSIONES

1. Los cambios hemodinámicos perioperatorios en los pacientes intervenidos de feocromocitoma/paraganglioma se correlacionan con los incrementos de los niveles plasmáticos de catecolaminas, principalmente durante la manipulación periglandular.
2. En los pacientes intervenidos de feocromocitoma por vía laparoscópica, la liberación de catecolaminas se relaciona con la manipulación periglandular y el neumoperitoneo.
3. Existe correlación entre tamaño de la lesión, concentraciones de catecolaminas en orina al diagnóstico y concentraciones plasmáticas de las mismas perioperatorias.
4. El mayor tamaño de la lesión y los mayores niveles preoperatorios de noradrenalina en orina de 24 horas se asocian a inestabilidad hemodinámica perioperatoria.
5. Los pacientes que secretan más noradrenalina intraoperatoriamente presentan más riesgo de inestabilidad hemodinámica y precisan con mayor frecuencia aminos en el postoperatorio.
6. El diagnóstico en un contexto de despistaje de enfermedad familiar parece actuar como factor protector de descarga de catecolaminas y de inestabilidad hemodinámica. El diagnóstico previo de hipertensión arterial no es un factor de riesgo de inestabilidad hemodinámica.
7. Tras la sección de la vena suprarrenal se siguen secretando catecolaminas.
8. La edad avanzada, la hipertensión arterial preoperatoria y el peor control de la presión arterial el día previo a la cirugía son factores de riesgo de morbilidad postoperatoria. Los pacientes con unas concentraciones menores de noradrenalina plasmática durante la cirugía tienen más riesgo de hipoglucemia en el postoperatorio inmediato.

I. INTRODUCCIÓN

1. Antecedentes

El feocromocitoma (Pheo) es un tumor neuroendocrino poco frecuente, con una incidencia estimada en EEUU de 1-8 casos año por millón de habitantes/año en la población general (1) y de 0,1-0,6% en la población hipertensa (2,3).

Su origen está en las células cromafines derivadas de la cresta neural. Normalmente se origina de la médula suprarrenal (80-90%), aunque también puede desarrollarse de las células cromafines de los ganglios simpáticos o parasimpáticos, en cuyo caso se denomina paraganglioma (PG) o Pheo extra-adrenal (15-20%). Estos últimos tienen una mayor frecuencia de malignidad (13-26%) frente a los feocromocitomas (Pheos) (10%) (4,5). Los PGs, como su propio nombre indica, se distribuyen a lo largo del eje paravertebral (cadena simpática para-aórtica) pudiendo también localizarse en la pelvis, en la vejiga, la próstata, el mediastino e incluso, raramente, en el corazón. Los PGs parasimpáticos se localizan mayoritariamente en el cuello y en la base del cráneo (a lo largo de las ramas de los nervios vago y glosofaríngeo) y, normalmente, no secretan catecolaminas (CTCs).

No se conocen factores de riesgo para el desarrollo de estas lesiones salvo probablemente las situaciones de hipoxia crónica (ej.: cardiopatías congénitas cianógenas) (6). Alrededor del 70% de los Pheos son esporádicos y hasta el 30% se asocian a síndromes hereditarios (Neoplasia Endocrina Múltiple (NEM) tipo 2A y 2B, síndrome Pheo-PG familiar, Neurofibromatosis (NF) tipo I o enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL)). Estos últimos tienen mayor incidencia de enfermedad bilateral. Se trata de un tumor con una genética muy compleja en la que se han identificado hasta 17 genes implicados (*NF1*, *RET*, *VHL*, *SDHD*, *SDHC*, *SDHB*, *EGLN1* (*PHD2*), *EGLN2* (*PDH1*), *KIF1B*, *SDHAF2*, *IDH1*, *TMEM127*, *SDHA*, *MAX*, *HIF2α*, *BAP1* y *FH*) (7).

Los Pheos/PGs producen, almacenan, metabolizan y secretan CTCs y sus metabolitos. Las CTCs secretadas (noradrenalina (NA), adrenalina (A) y, más raramente, dopamina (Dopa)), en combinación o de forma independiente, explican las manifestaciones clínicas del Pheo/PG. La mayoría de Pheos secretan predominantemente NA (fenotipo noradrenérgico), mientras que un 15% secretan predominantemente A (fenotipo adrenérgico). Los Pheos productores predominantemente de Dopa son raros (8) y se asocian frecuentemente a tumores más inmaduros y malignos, donde no se expresa la enzima dopamina-β-hidroxilasa (responsable de transformar la Dopa en NA). Los PGs, al tratarse de lesiones extra-adrenales únicamente secretan NA, ya que para activar la enzima N-metiltransferasa, que convierte la NA en A, se precisa del cortisol presente en la glándula suprarrenal actuando como coenzima.

La presentación típica consiste en una historia paroxística de palpitaciones, sudoración, cefalea y signos de hipertensión arterial (HTA) paroxística. De los pacientes estudiados por HTA asociada a la clásica triada (cefalea, sudoración y palpitaciones), únicamente en torno al 5% presentarán finalmente un Pheo/PG.

Estos síntomas son consecuencia de una descarga excesiva de CTCs, pudiendo ser la presión arterial (PA) normal entre episodios. No obstante, la secreción de CTCs por parte del Pheo/PG es impredecible y la presentación clínica puede ser muy variable y completamente inespecífica. Desde pacientes asintomáticos a crisis hipertensivas que ponen en riesgo la vida

del paciente, arritmias, infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), insuficiencia renal, síndrome de distress respiratorio e incluso muerte.

Según las CTCs se secreten de forma continuada o en ráfagas cortas, los pacientes presentarán una HTA mantenida o la presentación típica con episodios paroxísticos de HTA asociado a cefalea, sudoración, palpitaciones dolor torácico, taquiarritmia, flushing... No obstante, la presentación clínica puede variar según el perfil de secreción del tumor.

El diagnóstico del Pheo/PG es en ocasiones un reto diagnóstico debido a su escasa prevalencia, y a la variabilidad e inespecificidad en la presentación clínica (9,10). El tiempo que discurre desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico suele ser de varios años (4,5). El diagnóstico normalmente se realiza a los 40-50 años. No obstante, en las variantes hereditarias, como en la NEM tipo 2, VHL, NF tipo 1 y en el síndrome Pheo-PG familiar se suelen diagnosticar a una edad más temprana.

Por otro lado, los incidentalomas (definidos como aquellas lesiones adrenales diagnosticadas en pruebas de imagen sin una sospecha clínica previa) se objetivan en el 2,1% de las autopsias y en el 1-4% de los estudios de imagen abdominales. El 4-6,5% de los incidentalomas son Pheos (11) y en series de autopsias se ha referido un 0,05% de Pheos/PGs no diagnosticados (12,13), lo que sugiere que muchos pasan desapercibidos en la práctica clínica.

Actualmente, el 11-57% de los Pheos se diagnostican incidentalmente (**Tabla 1**) en el curso de una exploración radiológica (TC o RM) (4, 5, 8, 12–19). La rareza del Pheo, lo inespecífico de los síntomas y el amplio uso y disponibilidad de las pruebas de imagen pueden explicar el aumento de los casos diagnosticados de forma incidental (14,22). *Cheah et al* (20) refieren que 2/3 de los pacientes del grupo de los Pheos incidentales presentaban síntomas pero no se había sospechado Pheo. El grupo de *Kramer* (15) afirma que un 40% de los Pheos diagnosticados incidentalmente presentaban la triada sintomática típica, lo que corrobora que debe haber un alto grado de sospecha clínica para que no pasen desapercibidos y ser diagnosticados. Según *Kopetschke et al* (4), los pacientes con diagnóstico incidental presentan menos frecuentemente HTA (87 vs 97%) y picos hipertensivos (37 vs 70%) y son de mayor edad (53 vs 47 años), datos corroborados por *Amar et al* (51 vs 44 años) (14).

En una de las series más largas de Pheos intervenidos en la era laparoscópica (102 pacientes), el grupo de *Shen* refiere que más de un tercio de los pacientes son diagnosticados tras el estudio hormonal de lesiones adrenales incidentales y estaban asintomáticos o presentaban mínimos síntomas, eran normotensos o presentaban una leve HTA. En alusión al síndrome de Cushing subclínico lo denominan Pheo subclínico (18). Refieren que 28 de los 34 pacientes con Pheo subclínico han sido diagnosticados en la última década del estudio, lo que está en consonancia con lo publicado por otros autores.

Los Pheos descubiertos de forma incidental son diagnosticados en muchos pacientes antes de que desarrollen ningún tipo de sintomatología. La prevalencia de los Pheos asintomáticos se estima en un 10-21% (4,5,11,14,23).

Tabla 1. Diagnóstico incidental.

Autor, Año (Ref.)	Diagnóstico incidental	n incidental / n estudio
<i>Manelli, 1999 (5)</i>	11%	32/284
<i>Noshiro, 2000 (17)</i>	41%	19/46
<i>Cheah, 2002(20)</i>	44%	17/39
<i>Amar, 2005 (14)</i>	15%	29/192
<i>Motta-Ramírez, 2005 (16)</i>	57%	19/33
<i>Kramer, 2009 (15)</i>	41%	11/27
<i>Guerrero, 2009 (10)</i>	33%	27/81
<i>Kopetschke, 2009 (4)</i>	29%	59/201
<i>Shen, 2010 (18)</i>	33%	34/102
<i>Lafont, 2015 (19)</i>	56%	19/34
<i>Gaujoux, 2016 (21)</i>	31%	46/149

2. Cirugía del feocromocitoma

2.1. Cirugía del feocromocitoma/paraganglioma

El tratamiento de elección del Pheo/PG es la resección quirúrgica como única terapia curativa. La suprarrenalectomía es la técnica establecida para el tratamiento de los tumores de las glándulas suprarrenales. El acceso quirúrgico a las glándulas suprarrenales ha evolucionado, desde los inicialmente descritos como anterior y posterior abiertos, hasta los accesos laparoscópicos (lateral transperitoneal, anterior y retroperitoneoscopia). Es más, desde finales de la década de 1990, la suprarrenalectomía laparoscópica, descrita en 1992 (24), se ha convertido en el patrón de referencia quirúrgico en el tratamiento de la mayor parte de las masas suprarrenales benignas menores de 6 cm. debido, principalmente, a su eficacia y a las ventajas generales de la cirugía mínimamente invasiva (pronta recuperación y reincorporación a actividades habituales, menor dolor y estancia postoperatoria (p.o.), escasa morbilidad y mejores resultados estéticos).

Las principales complicaciones en relación con la cirugía del Pheo/PG, son las crisis hipertensivas intraoperatorias, secundarias a la descarga de CTCs (25), y la hipotensión arterial postresección, de difícil manejo, al cesar de forma repentina la secreción de CTCs (26,27), por lo que, aunque la cirugía de resección del Pheo generalmente es segura, la inestabilidad hemodinámica (HD) intra y p.o. no es infrecuente y puede incrementar los riesgos anestésicos y la morbimortalidad perioperatoria (28).

Inicialmente la suprarrenalectomía laparoscópica del Pheo causó controversia (29), e incluso estaba contraindicada a pesar de las ventajas del abordaje laparoscópico, debido a que el neumoperitoneo utilizado para crear una cámara de trabajo para una correcta visualización y disección quirúrgica, podría teóricamente agravar la inestabilidad HD debido a que:

- 1.- El gas más ampliamente utilizado para crear el neumoperitoneo es dióxido de carbono (CO₂), que produce hipercapnia, acidosis respiratoria e incremento en la resistencia vascular sistémica, lo que provoca una disminución del gasto cardíaco y un aumento de la presión arterial media (PAM) (25,30), que no suele ser un problema en la mayoría de los

pacientes, pero puede provocar incidencias hemodinámicas (HD) deletéreas en el paciente intervenidos de Pheo/PG.

2.- El neumoperitoneo aumenta la presión intrabdominal (pudiendo ejercer un efecto mecánico sobre el Pheo/PG que provoque descarga de CTCs) y reduce el retorno venoso, lo que también podría provocar alteraciones HD (25,31–35).

3.- Los Pheos frecuentemente son más grandes que los adenomas corticales, por lo que su movilización puede ser más difícil, lo que también aumenta el riesgo de una liberación repentina de CTCs y crisis hipertensivas al precisar mayor manipulación antes de la sección de la vena suprarrenal (35,36).

En animales de experimentación, la hipoxemia e hipercapnia agudas elevan las CTCs plasmáticas (37), por lo que algunos autores defienden usar otros gases (38–41). El helio es un gas apropiado para crear el neumoperitoneo en casos de Pheo, pacientes con enfermedades cardiorespiratorias y en pacientes sometidos a cirugías laparoscópicas de larga duración (p.ej. suprarrenalectomía bilateral en casos de síndrome NEM 2) ya que minimiza el riesgo de una excesiva hipercapnia y acidosis (42).

Posteriormente se han publicado numerosos artículos sobre el abordaje mínimamente invasivo en el Pheo. Sólo algunos autores han comparado la estabilidad HD y la descarga de CTCs en el abordaje abierto frente a la cirugía laparoscópica, con resultados diversos. La mayoría de los estudios incluyen un pequeño número de pacientes y no existen trabajos aleatorizados, comparando los pacientes intervenidos por laparoscopia con series históricas de cirugía abierta.

En la actualidad, la suprarrenalectomía laparoscópica en casos de Pheo se considera un procedimiento factible, eficaz y seguro (4,15,20,31–33,36,43–66) y, aunque los estudios prospectivos y aleatorizados (55) son prácticamente inexistentes (siendo la mayor parte de las veces retrospectivos y frecuentemente multicéntricos), se considera la técnica de elección para el tratamiento del Pheo menor de 6-8 cm. sin criterios de malignidad, independientemente de que se trate de un caso esporádico o familiar/ unilateral o bilateral (26,27). La preocupación teórica al respecto de los efectos del CO₂ en las alteraciones HD de los Pheos intervenidos ha quedado desmentida ya que se tolera bien por los pacientes en la práctica clínica (31,67,68). Es importante resaltar que en muchos estudios el grupo laparoscópico se ha comparado con series históricas de cirugía abierta. Debido a la precisión del instrumental laparoscópico y la excelente visualización y magnificación del campo quirúrgico, la cirugía laparoscópica permite una disección más precisa que la cirugía abierta, especialmente en pacientes obesos, y al disminuir la manipulación de la lesión, teóricamente debe reducir la cantidad de CTCs liberadas (31). Pese a ello, la manipulación laparoscópica también se ha relacionado con elevación de CTCs plasmáticas en algunas series (8,25,32,36).

En los PGs, la resección laparoscópica es factible, segura y recomendable, pero se trata de una cirugía más compleja que la suprarrenalectomía por la relación anatómica con estructuras vasculares mayores y por la dificultad en la localización y exposición del PG. La localización preoperatoria es fundamental y la ecografía intraoperatoria facilita la localización de la lesión durante la cirugía. *Goers et al* (69) recomiendan la resección laparoscópica, ya que

realizada por cirujanos expertos es una técnica segura, con baja morbilidad y resultados parecidos a la suprarrenalectomía laparoscópica, manteniendo la indicación de cirugía abierta en lesiones mayores de 5-6 cm., necesidad de resección de órganos adyacentes o localizaciones desfavorables (p.ej. interaortocava).

Durante la resección del Pheo/PG los tres momentos más frecuentemente asociados a episodios hipertensivos (en relación a la descarga de CTCs) son la intubación, la creación del neumoperitoneo y la manipulación de la glándula suprarrenal (8,35,36,46,57,70) con una potencial asociación a un aumento de morbilidad (ACV, IAM, arritmias o edema pulmonar) (8).

Por otro lado, la resección laparoscópica de Pheos mayores de 6 cm. sigue siendo un tema controvertido (18,20,46,50,59,62,65,68,71–79) debido a:

- 1.- La dificultad técnica de la resección de lesiones de gran tamaño.
- 2.- La mayor manipulación tumoral con posibilidad de mayor inestabilidad HD por la descarga catecolaminérgica secundaria.
- 3.- El riesgo de malignidad y recurrencia local.

Los datos en la bibliografía con respecto al tamaño mayor o menor de 6 cm. y el abordaje laparoscópico son contradictorios con cirujanos a favor (18,46,59,65,77–79) que defienden que pueden ser intervenidos por laparoscopia siempre y cuando no exista infiltración local o sospecha de malignidad (en TC/RM o intraoperatoriamente), con una morbilidad aceptable y similar a las lesiones de menor tamaño, y autores que creen que no se debe intervenir Pheos mayores de 7 cm. por vía laparoscópica, sino que deben operarse por vía abierta (20,68,73–76,80). Ciertamente es que los Pheos son generalmente de mayor tamaño que los adenomas corticales benignos (51,63,81,82) y que los Pheos mayores de 6 cm. son menos frecuentemente malignos que otras lesiones, por lo que el tamaño no puede ser considerado como una contraindicación absoluta al abordaje laparoscópico (59,77). La factibilidad de la resección de lesiones mayores de 6 cm. está fuera de duda. No parece haber diferencias significativas en cuanto a complicaciones postoperatorias entre los Pheos grandes y pequeños resecados laparoscópicamente (50,71,72), aunque puede conllevar mayores tiempos quirúrgicos, pérdidas hemáticas, y un mayor número de conversiones a cirugía abierta (por dificultad en la disección y movilización de la glándula, adherencias tenaces a estructuras adyacentes,...). En lesiones grandes, especialmente en aquellas mayores de 8 cm., pueden ser necesarios puertos adicionales para practicar una adecuada retracción y exposición de tejidos, y poder realizar una cirugía segura. Así, en caso de dificultades técnicas se recomienda una conversión temprana (a cirugía manoasistida o a cirugía abierta) para disminuir riesgos del paciente así como de disrupción capsular que puede ocasionar una feocromocitomatosis iatrogénica (18,20,76,83).

2.2. Recuerdo anatómico

Las glándulas suprarrenales se localizan en el retroperitoneo por debajo del diafragma. Están muy vascularizadas y rodeadas de grasa. Presentan una forma triangular y un color amarillo pardo fácilmente diferenciable de la grasa periadrenal. Están rodeadas por la fascia de Gerota en un compartimento fascial separado al del riñón.

En la glándula suprarrenal se diferencian la:

- Corteza: procede del mesodermo y que se subdivide en tres áreas concéntricas: zona glomerular (donde se sintetizan los mineralocorticoides), zona fascicular y zona reticular (en estas dos últimas se produce el cortisol y andrógenos suprarrenales).
- Médula: de origen neuroectodérmico formada por células cromafines; produce catecolaminas.

La irrigación arterial de las glándulas suprarrenales surge de la arteria frénica inferior, la aorta y la arteria renal. Posteriormente se subdividen en la superficie de la glándula en unas 50-60 arteriolas que forman una compleja arcada localizada principalmente alrededor del borde superior y medial de la glándula antes de penetrar en el parénquima. Las caras anterior, posterior e inferolateral de las glándulas son relativamente avasculares (84).

En cada glándula hay una vena principal, que drena directamente en la cava en el lado derecho y en la vena renal en el lado izquierdo. La vena suprarrenal derecha suele medir 0,7-1 cm de longitud y tiene un trayecto horizontal desde el borde superomedial de la glándula hacia la vena cava mientras que la vena suprarrenal izquierda, que es más larga, se dirige de forma oblicua desde la parte inferomedial de la glándula hacia la vena renal izquierda, previa unión con la vena frénica inferior (**Figura 1**).

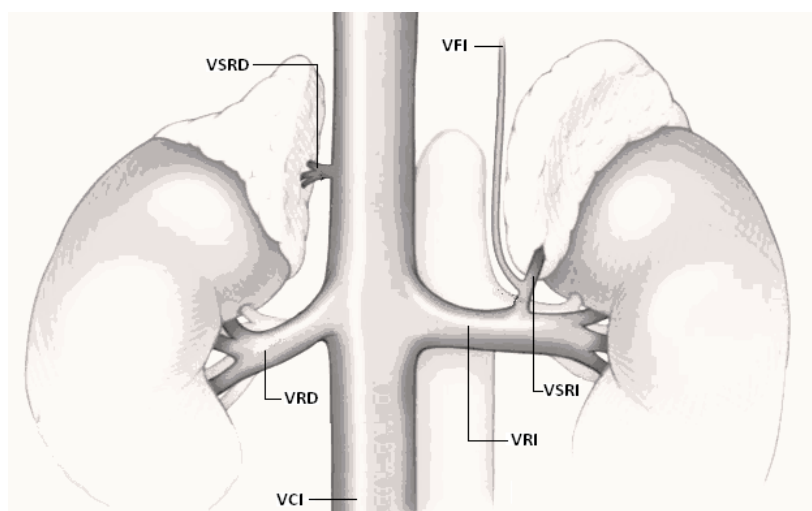


Figura 1. Drenaje venoso suprarrenal. VCI: vena cava inferior; VSRD: vena suprarrenal derecha; VRD: vena renal derecha; VFI: vena frénica inferior; VSRI: vena suprarrenal izquierda; VRI: vena renal izquierda.

Los estudios anatómicos en cadáver son de glándulas suprarrenales no patológicas, donde el drenaje venoso es bastante constante. En ocasiones, puede haber más de una vena principal, como los cinco sujetos descritos por *Wu et al* (45) en una serie de 114 pacientes intervenidos de Pheo. Las variantes anatómicas (85–87) son más frecuentes en el lado derecho, en relación con lesiones grandes y casos de Pheo (85,86).

El conocimiento de la anatomía vascular es fundamental en la cirugía suprarrenal para evitar incidencias hemorrágicas. Como veremos posteriormente en la descripción de la técnica quirúrgica, la identificación y control de la vena suprarrenal es un punto fundamental en la

cirugía. El abordaje laparoscópico favorece una mejor visualización de los vasos (por la magnificación óptica) y una meticulosa disección.

El drenaje linfático se dirige hacia los ganglios paraórticos desde el diafragma hasta la arteria renal ipsilateral.

2.3. Tipos de vías y abordajes quirúrgicos

La resección se puede realizar por abordaje laparoscópico, de elección para la patología de la glándula suprarrenal en la actualidad, o por cirugía abierta.

Vías de abordaje laparoscópico:

- Lateral transabdominal: es la vía laparoscópica más utilizada entre cirujanos. Se coloca al paciente en decúbito lateral contrario a la localización del feocromocitoma. Ofrece un amplio campo de trabajo, con referencias anatómicas fácilmente identificables y permite un acceso directo a la glándula suprarrenal y una sección precoz de la vena suprarrenal, pero es necesaria la movilización intraoperatoria del paciente en casos de bilateralidad. La conversión a cirugía abierta es rápida y sencilla.
- Transabdominal anterior: el paciente es intervenido en decúbito supino. Precisa una mayor disección que el abordaje laparoscópico lateral transabdominal. Presenta la ventaja de poder intervenir ambas glándulas (de forma consecutiva) sin tener que movilizar al paciente durante la intervención. No se recomienda en pacientes obesos. Ofrece un campo de trabajo amplio, una gran visibilidad y una mejor movilidad de los instrumentos que el abordaje retroperitoneal (54). Es fácil localizar la lesión y clipar la vena suprarrenal principal. Como desventaja sobre el abordaje retroperitoneal esta que suelen ser intervenciones más largas, con posibilidad de lesionar órganos intrabdominales (hígado, páncreas, etc....).
- Posterior o retroperitoneoscopia: es una excelente vía, pero menos difundida al no ser el retroperitoneo el campo quirúrgico habitual para el cirujano, no tener referencias anatómicas y ofrecer un restringido campo quirúrgico. Se coloca al paciente en decúbito prono o lateral. Es más difícil solucionar complicaciones hemorrágicas, debido al pequeño espacio para trabajar y la falta de referencias anatómicas principalmente al inicio de la disección. Es la vía de elección para aquellos pacientes con múltiples intervenciones abdominales previas y en caso de bilateralidad, ya que permite intervenir simultáneamente ambas glándulas suprarrenales (88). Permite un acceso directo a las glándulas, sin necesidad de entrar a la cavidad abdominal ni movilizar órganos intrabdominales. La insuflación del espacio retroperitoneal se tolera mejor que la insuflación de la cavidad peritoneal (evita los efectos respiratorios y hemodinámicos del CO₂). El tamaño mayor a 6-7 cm, invasión local de estructuras adyacentes y el paciente obeso mórbido son contraindicaciones para este abordaje. No permite una sección precoz de la vena suprarrenal. Los tiempos quirúrgicos suelen ser menores.

Vías de abordaje abierto:

- Anterior:
 - Laparotomía media.
 - Incisión subcostal uni- o bilateral.
 - Toraco-freno-laparotomía: Proporciona una excelente exposición del retroperitoneo pero se asocia a una elevada morbilidad y raramente se usa actualmente a excepción de las lesiones de gran tamaño que infiltran estructuras adyacentes.
 - Las lesiones en el lado derecho suelen precisar movilización hepática hasta exponer la cava y la vena suprahepática derecha lo que permite visualizar la glándula derecha en su totalidad. Puede ser necesaria la movilización duodenal y el seccionar las venas del lóbulo caudado a la vena cava para una correcta exposición. Posteriormente se localiza y secciona la vena suprarrenal en el borde superomedial de la glándula.
- Posterior: la vía posterior de *Young* (89) consiste en el abordaje de la glándula a través de una incisión en la zona lumbar en dirección oblicua, con extirpación de la duodécima costilla y acceso al retroperitoneo. Ofrece un acceso directo a la glándula, aunque limitado en cuanto al campo quirúrgico. Está indicada en lesiones unilaterales de pequeño tamaño (menores de 5 cm de diámetro) y ante la sospecha de difícil acceso anterior por cirugías previas u obesidad. Presenta las mismas desventajas que la vía posterior laparoscópica.

Se elegirá un tipo de abordaje y vía según el tamaño de la lesión, malignidad, bilateralidad, existencia de otras patologías abdominales y hábito quirúrgico del cirujano.

La mayoría de los Pheos intervenidos laparoscópicamente en la literatura se han realizado por vía transperitoneal (amplio espacio de trabajo, anatomía familiar y control precoz de la vena), a pesar que la vía retroperitoneal va ganando adeptos y popularidad ya que ofrece un acceso directo a la glándula suprarrenal evitando la manipulación de las asas intestinales y el riesgo potencial de lesionar las vísceras intrabdominales (45).

Las ventajas de la cirugía laparoscópica sobre la cirugía abierta son menor sangrado, tiempo quirúrgico, dolor, morbilidad p.o., estancia hospitalaria y tiempo de recuperación. La causa más frecuente de conversión a cirugía abierta es el sangrado intraoperatorio. En este sentido es fundamental evitar la tracción directa de la glándula dada la fragilidad y facilidad de sangrado de la misma. Otras causas de conversión son: dificultad en la disección, adherencias, infiltración local, tamaño o inadecuada ventilación del paciente.

El neumoperitoneo y la manipulación glandular se han asociado a la descarga de CTCs, con el consiguiente riesgo de crisis hipertensivas (25,35,70,90). No todos los autores que han determinado catecolaminas intraoperatorias encuentran correlación entre éstas y las alteraciones HD intraoperatorias (35,36), ni siquiera durante la creación de neumoperitoneo y

la manipulación de la glándula. El empleo de presiones intrabdominales bajas produce menor liberación de CTCs (90). Por lo tanto, es importante crear el neumoperitoneo de forma progresiva, intentar manipular lo mínimo posible la glándula, seccionar precozmente la vena suprarrenal y trabajar con la presión intrabdominal mínima para crear la cavidad suficiente que permita la resección laparoscópica. En cuanto a las alteraciones hemodinámicas intraoperatorias no existen diferencias entre la cirugía abierta y la laparoscópica.

La cirugía abierta mantiene su indicación en lesiones de gran tamaño, infiltración local de estructuras adyacentes y cirugías previas que imposibiliten el abordaje laparoscópico (hepática, renal, pancreática, esplénica, etc.).

3. Preparación farmacológica preoperatoria

La cirugía del Pheo/PG conlleva un riesgo de suelta masiva de CTCs a la circulación durante el procedimiento. Ante la posibilidad de crisis hipertensivas (potencialmente letales), arritmias cardíacas malignas, eventos isquémicos cardíacos y cerebrales, edema pulmonar y/o fallo multiorgánico intraoperatorio secundarios a la descarga de CTCs, se recomienda realizar la preparación farmacológica preoperatoria (PFP), incluso en ausencia de HTA (91).

Desde 1956, año en el que *Kvale et al* (92), de la Clínica Mayo, presentaron una serie de 51 Pheos resecados con 0% de mortalidad (atribuida al α -bloqueo intraoperatorio con fentolamina), la PFP se ha usado ampliamente con el objetivo de mejorar la HD perioperatoria y la morbilidad y mortalidad p.o. El objetivo de dicha preparación es la normalización de la PA y FC, y así la prevención de la descarga de CTCs desencadenada por el acto quirúrgico y sus consecuencias en el sistema cardiovascular (93).

En la actualidad, no hay estudios aleatorizados que valoren cuál es la mejor PFP (α y β -bloqueantes, calcio-antagonistas y/o metirosina). En nuestro medio son los α -bloqueantes los más empleados. En casos con HTA paroxística, cardiopatía isquémica o intolerancia a los alfabloqueantes se suelen indicar calcioantagonistas (CCA), aunque no existe ninguna pauta de PFP universalmente aceptada.

También son recomendables medidas para expandir el volumen ya que, debido a una vasoconstricción crónica relacionada con la secreción de CTCs, existe un menor volumen intravascular. Esta deplección de volumen puede agravar la hipotensión arterial postresección del Pheo. Estas medidas incluyen una correcta hidratación vía oral, una dieta rica en sal una vez iniciado el α -bloqueo, y la administración continua de 1-2 litros de suero salino empezando la tarde antes de la cirugía hasta el inicio del procedimiento quirúrgico, con las precauciones inherentes a la sobrecarga de volumen en pacientes con fallo renal y/o insuficiencia cardíaca congestiva.

El α -bloqueo preoperatorio adecuado se valora clásicamente usando los criterios de *Roizen* (94):

- PA < 160/80 mmHg durante 24 horas previas a la cirugía.

- Hipotensión ortostática con PA no menor de 80/45 mmHg en bipedestación.
- No más de 1 contracción ventricular prematura en 5 minutos (latido ventricular ectópico vs extrasístole ventricular).
- Ausencia de cambios en el ST-T en el ECG durante la última semana.

Zhu et al (95) y *Conzo et al* (50) añaden a estos criterios una frecuencia cardíaca < 100 lpm para considerar una PFP como adecuada.

A pesar de que no se han realizado estudios aleatorizados, se asume que la PFP (p.ej. con fenoxibenzamina) pueden controlar o atenuar los episodios hipertensivos durante la cirugía (67,96). En la era previa a la PFP, la mortalidad publicada oscilaba entre el 30-45% de los pacientes intervenidos (94,97). En la segunda mitad del siglo XX, gracias a los avances en técnicas de localización preoperatoria, PFP y los avances en la técnica quirúrgica y anestésica, la mortalidad se ha reducido a un 0-2,9% (2,98). La PFP se ha considerado el principal factor que explica la espectacular disminución en la morbilidad perioperatoria del Pheo/PG.

3.1 Feocromocitomas normotensos

Actualmente, existe debate en cuanto a si los Pheos en pacientes normotensos diagnosticados de forma incidental se comportan HD de distinta manera (y por tanto si precisan una PFP sistemática o no) que los casos de pacientes sintomáticos o con HTA al diagnóstico, aunque la literatura al respecto es escasa. Se ha descrito inestabilidad HD intraoperatoria tanto en pacientes hipertensos como normotensos, por lo que también se recomienda la PFP de los pacientes normotensos (46,99). El grupo de *Shen*, con una serie reportada de 102 pacientes, también recomienda la PFP de los pacientes con Pheos subclínicos, ya que en quirófano se comportan HD como aquellos con síntomas típicos (18). *Lafont et al* (19) refieren que los Pheos normotensos (n = 10) se comportan como los hipertensos (n = 24) en cuanto a inestabilidad HD durante la resección quirúrgica.

No obstante, el grupo de *Lentschener* (21,100) cuestiona la PFP sistemática y defiende que estaría justificada sólo en pacientes embarazadas y en caso de cifras de PA > 180/115 mmHg, o complicaciones relacionadas con la HTA (cardiopatía isquémica, ACV, insuficiencia cardíaca congestiva, etc.). En el mismo sentido *Shao et al* (101), en un estudio de 59 pacientes normotensos diagnosticados de Pheos incidentales, comparan 38 pacientes preparados con doxazosina con 21 pacientes sin α -bloqueo de forma no aleatorizada concluyendo que el bloqueo α -selectivo no es beneficioso en el mantenimiento de la estabilidad HD de los Pheos normotensos y que por el contrario puede empeorar la hipotensión postresección con mayor necesidad de infusión de coloides y de drogas vasoactivas.

En una estrategia completamente distinta, en la Clínica Mayo, ante lesiones incidentales, radiológicamente compatibles con Pheos en TC, realizan PFP aunque el estudio bioquímico preoperatorio sea negativo para Pheo (102).

En la actualidad, a pesar de esta controversia (100), las guías de práctica clínica más recientes, publicadas en 2010 y 2014 (91,103) recomiendan que todos los pacientes diagnosticados de Pheo/PG deben recibir PFP para prevenir complicaciones cardiovasculares

perioperatorias (incluidos los pacientes normotensos y aquellos con los niveles de CTCs aparentemente normales). También sugieren los bloqueantes alfa adrenérgicos como los de primera opción sin concretar si éstos deben ser selectivos o no.

4. Inestabilidad hemodinámica intraoperatoria

Es importante resaltar que la prevención completa de episodios de HTA o taquicardia intraoperatoria no se consigue con ningún tipo de PFP (independientemente de las dosis y combinaciones entre fármacos). A pesar de una adecuada PFP, la inestabilidad HD sigue ocurriendo frecuentemente durante la resección del Pheo/PG (8,33,55,58,62,104–109). No obstante, los datos publicados son difíciles de agrupar dada la diferente definición de las elevaciones de la presión arterial e inestabilidad HD utilizada (**Tabla 2**).

Brunaud et al (110) tras revisar la literatura reportan una incidencia de inestabilidad HD intraoperatoria que varía entre un 17 y 83%. En esta misma revisión se comunica que de 5 definiciones publicadas de inestabilidad HD sólo dos tienen impacto en la morbilidad p.o. en el análisis multivariante (una PAS > 160 mmHg + PAM < 60 mmHg y una PAS > 200 mmHg + PAM < 60 mmHg) a diferencia de un estudio propio previamente publicado (27) en el que la inestabilidad HD intraoperatoria no influía en la morbilidad p.o. Según el grupo de *Lafont* (19) los tiempos quirúrgicos se alargan en lo Pheos hipertensos (192 ± 13 min) frente a los Pheos normotensos (157 ± 13 min) y los incidentalomas adrenales (151 ± 10 min). Pese a no existir un motivo evidente, ya sea quirúrgico o técnico, es posible el equipo anestésico-quirúrgico adopte una actitud más cauta y realicen un abordaje más lento. En el estudio de *Namekawa et al* (26) sobre 73 pacientes, con un 46% que precisan perfusión de CTCs en el p.o., el tiempo quirúrgico de los que no precisaron soporte fue significativamente superior en aquellos pacientes que precisaron soporte frente a los que no.

A pesar de la correcta PFP, se sigue presentando inestabilidad HD intra y postoperatoriamente por lo que, ante la controversia de si se ha de realizar o no una PFP sistemática, es de interés identificar factores de riesgo tanto de HTA como de hipotensión arterial. Los episodios hipertensivos suelen ocurrir antes de la resección de la lesión (frecuentemente en relación con la intubación orotraqueal, la creación del neumoperitoneo y la manipulación glandular) (8). En cambio los episodios de hipotensivos suelen acontecer una vez resecada la glándula y prolongarse en el p.o. a pesar de una correcta expansión de volumen y requerir una perfusión continua de vasopresores.

4.1. Factores de riesgo de hipertensión arterial

La inestabilidad HD durante la cirugía del Pheo/PG (que incluye crisis hipertensivas y baches hipotensivos, a veces en relación con amplias fluctuaciones en los niveles plasmáticos de CTCs) sigue siendo un motivo de preocupación, incluso en profesionales con experiencia. El procedimiento puede asociarse a prolongación de tiempos quirúrgicos, mayor morbilidad con incremento de la duración de la hospitalización, a pesar de una PFP adecuada, cirugía mínimamente invasiva y una manipulación mínima de la glándula.

Dada la posibilidad de descarga CTC durante la cirugía, se han intentado identificar factores de riesgo preoperatorios que se asocian a esta inestabilidad HD intraoperatoria y potencial morbilidad p.o.

4.1.1. Niveles de catecolaminas preoperatorios

Hipótesis: Los mayores niveles preoperatorios de CTCs y/o metanefrinas en orina podrían indicar lesiones más activas funcionalmente por lo que la resección de estas lesiones podría asociarse con mayores cambios HD en relación con una mayor descarga intraoperatoria.

A este respecto, los datos disponibles en la literatura son contradictorios. Hay autores que encuentran correlación entre el nivel de secreción de CTCs y ácido vanilmandélico preoperatorios (estimado por su determinación en orina 24 horas) y la PAM máxima intraoperatoria (15) y episodios hipertensivos intraoperatorios (8,111). Por el contrario, otros grupos identifican únicamente los niveles preoperatorios de NA plasmática como factor de riesgo de inestabilidad HD peroperatoria (112). *Chang et al* (106) comunican que los niveles de NA en orina de 24 horas como factor independiente de inestabilidad HD perioperatoria (106). En este sentido postulan que no es sólo importante la cantidad total de CTCs circulantes sino también el tipo específico de CTCs secretadas (los pacientes con niveles de NA por encima de 880 nmol/día presentan casi 7 veces más probabilidad de inestabilidad HD que los pacientes con niveles de NA inferiores a este valor). Estudios *in vitro* sugieren que la NA produce hipertrofia y proliferación de células de músculo liso cultivadas y también inducen la proliferación de fibroblastos en la adventicia (113,114). Asimismo, estudios *in vivo* también sugieren que la NA podrían tener un efecto trófico directo en la pared vascular causando una disfunción endotelial (115,116). En consonancia, un estudio sobre 45 pacientes con Pheo/PG seguidos durante un año tras la cirugía mostró que los niveles preoperatorios de NA en orina de 24 horas preoperatoria se correlacionaban con la velocidad de onda de pulso (es decir, una distensibilidad de la pared vascular reducida), contribuyendo directamente a un aumento de la rigidez de la pared aórtica (117). En este estudio, otras CTCs fraccionadas en orina no presentaron el mismo efecto. Esta rigidez podría revertir tras la resección. Por todo ello, estos autores han sugerido que debido a unos niveles mayores de NA circulantes, los pacientes que presentan inestabilidad HD podrían presentar una distensibilidad de la pared de los vasos reducida secundaria a una mayor rigidez de sus paredes lo que implica una mayor PAS durante la cirugía. Por otro lado, una vez resecada la glándula, el descenso repentino en los niveles de CTCs circulantes, asociado a esta distensibilidad vascular reducida, conllevaría una menor PAM postresección. Es decir, la rigidez de la pared vascular debido a los niveles de NA circulantes puede ser la razón de la correlación directa entre los niveles de NA en orina de 24 horas y la PAS y PAM máxima durante la cirugía y la significativa correlación inversa entre los niveles de NA en orina de 24 horas y la PAM tras la resección glandular.

Tabla 2. Inestabilidad hemodinámica.

Autor	N / Tipo de preparación	Crisis hipertensiva %	Sección venosa Precoz/Tardía	HipoTA %
<i>Gagner</i> 1996 (61)	17 pacientes PZS ± β-bloq	58% PAS>200 / PAD>100	Tardía	53% PAS < 80
<i>Kinney</i> 2000 (8)	143 pacientes FNX + β-bloq	51% PAS > 180 14% PAS > 220	NR	4% PAS < 80
<i>Kokak</i> 2002 (104)	49 pacientes FNX, PZS,DXZ	80% PAS > 180 80% durante manipulación	-	-
<i>Waltz</i> 2002 (105)	52 pacientes FNX± β-bloq	8% PAS > 200	Tardía	NR
<i>Rocha</i> 2005 (33)	12 pacientes PZS + Urapidil + bisoprolol	PAS > 160 50% neumoperitoneo 67% manipulación	Precoz	42% PAS < 80
<i>Lebuffe</i> 2005 (118)	105 pacientes Nicardipino	62% PAS > 160 26% PAS > 200	NR	12% PAS < 80 (> 10 minutos)
<i>Kercher</i> 2005 (62)	80 pacientes α ± β-bloq	53% PAS >170	Precoz	28% PAS < 90
<i>Tiberio</i> 2008 (55)	22 pacientes DXZ± β-bloq±CCA	41% Incremento PAS > 25%	Precoz	9% PAS < 80
<i>Mihai</i> 2008 (109)	60 pacientes FNX±propanolol	26% PAS > 180	NR	52% PAS < 80
<i>Vassilou</i> 2009 (58)	25 pacientes Alfa ± β-bloq	27% PAS > 170	Tardía	46% PAS < 90 0% PAS < 80
<i>Virveda</i> 2010 (80)	18 pacientes	58% PAS>160	NR	41% PAS < 80
<i>Conzo</i> 2013 (50)	60 pacientes DXZ ± β-bloq	13,8% PAS >180 ó PAD > 120	Precoz	8,3% PAS < 90
<i>Wu</i> 2013 (45)	113 pacientes FNX ± β-bloq	63% PAS > 160	Precoz vs tardía	12% PAS < 100
<i>Kiernan</i> 2014 (108)	91 pacientes FNX vs PZS + β-bloq	18% PAS > 200	NR	30% PAS < 80
<i>Brunaud</i> 2014 (27)	151 pacientes FNX vs nicardipino	75% PAS > 160	NR	46% PAM < 60
<i>Chang</i> 2014 (106)	66 pacientes FNX+propanolol	22,7% IHD (PAS>160 y/o PAS<90 ó PAM<60)	NR	NR
<i>Agrawal</i> 2014 (107)	27 pacientes 14FNX vs 13 PZS	79% PAS > 160 29% PAS > 200	NR	67% PAS < 80
<i>Kwon</i> 2016 (119)	53 pacientes DXZ	62% PAS > 180	Precoz	NR
<i>Rao</i> 2016 (120)	40 pacientes PZS±β-bloq±CCA	60% PAS > 180	NR	30% PAM <60

PZS: prazosin; FNX: fenoxibenzamina, DXZ: doxazosina; PAS: presión arterial sistólica; PAM: presión arterial media; CCA: calcioantagonistas; IHD: inestabilidad hemodinámica; hipoTA: hipotensión arterial; NR: no referido.

No obstante, *Kwon et al* (119) identifican la eliminación de adrenalina en orina de 24 horas en el análisis multivariante como factor de riesgo de crisis hipertensiva intraoperatoria (PAS > 180 mmHg), y otros autores no encuentran correlación entre los niveles de A y NA (108) o los niveles de normetanefrinas y metanefrinas (27,35) preoperatorios y la inestabilidad HD.

4.1.2. Tensión arterial al diagnóstico y preoperatoria

Es obvio que los niveles de PA se correlacionan con daño orgánico y con la mayoría de las complicaciones intraoperatorias en la cirugía del Pheo (121). *Bruynzeel et al* (112) identifican como factores de riesgo de HTA intraoperatoria, una PA elevada al diagnóstico y tras α -bloqueo (PAM > 100 mmHg), así como una pronunciada caída postural de la PA tras el α -bloqueo (>10 mmHg). *Gaujoux et al* (21) concluyen que la HTA sintomática al diagnóstico es un factor de riesgo de inestabilidad HD y de morbilidad p.o. *Lentschener et al* publicaron un estudio en 2009 de 96 Pheos intervenidos de forma consecutiva en los que no realizan PFP sistemática (122) en aquellos pacientes con HTA moderada (definida como PAS > 140 mmHg) en ausencia de cefalea, tinnitus o enfermedad cardíaca. En esta serie una PAS preoperatoria elevada no fue indicativa de inestabilidad HD intra o p.o., por lo que cuestionan la indicación sistemática de PFP realizada hasta la fecha en la mayoría de hospitales. En el mismo sentido hay grupos que no identifican la PAS preoperatoria tras α -bloqueo como factor predictor de inestabilidad HD(27,108).

4.1.3. Tamaño del feocromocitoma

Algunos estudios han demostrado una correlación entre el tamaño del Pheo y los niveles hormonales preoperatorios en plasma y/o orina (10,26,111,112). El tamaño del Pheo también se ha asociado a inestabilidad HD (8,108,111,112,119), aunque lesiones pequeñas también pueden asociarse con inestabilidad HD intraoperatoria (111). No obstante, existen series con resultados contradictorios (45,50,65,106). Por otro lado, existe la teoría de que cuanto mayor es la lesión, mayor es la incidencia de necrosis central objetivada por el patólogo, lo que puede implicar una pérdida de función y explicar el porqué algunas lesiones grandes no presentan hipertensión preoperatoria (10,72,123). Se ha publicado que el 70% de Pheos mayores de 6 cm. son quísticos, confirmando que la degeneración quística se correlaciona con el tamaño tumoral (124). *Ippolito et al* (46) refieren 12 degeneraciones quísticas parenquimatosas (degeneración quística, hemorragia o necrosis) en 18 Pheos mayores de 6 cm. intervenidos en su serie quirúrgica de un total de 94 Pheos.

4.1.4. Feocromocitoma hereditario vs esporádico

Hipótesis: el realizar un despistaje anual en pacientes portadores de mutación genética pueda asociarse a un diagnóstico de lesiones más pequeñas y menos secretoras (10,111,125), lo que podría suponer una menor inestabilidad HD durante la resección del Pheo. El grupo de *Brunaud* (27) concluye que los pacientes asociados a síndromes familiares presentan menos episodios de inestabilidad HD. En cambio, el grupo de *Bruynzeel* (112) no aprecia diferencias entre los Pheos esporádicos y los asociados a síndromes hereditarios en términos de inestabilidad HD perioperatoria (112). En 2011, *Scholten et al* comunican diferencias significativas al diagnóstico entre pacientes con NEM (39%) y no NEM, en la edad al diagnóstico, sintomatología, frecuencia de HTA (en su serie el 70% de los NEM 2 eran normotensos y sólo el 43% presentaron síntomas), niveles hormonales preoperatorios y

tamaño de las lesiones en el grupo NEM2, lo que pudiera hacer pensar en diagnósticos más precoces y lesiones menos funcionantes. Concluye que los pacientes con NEM2 no se diferencian de los Pheos esporádicos en episodios hipertensivos intraoperatorios (PAS > 200 mmHg). Los pacientes NEM2 presentaron menos frecuencia y gravedad de los episodios hipotensivos (PAM <60 mmHg) tras la resección quirúrgica independientemente del α -bloqueo preoperatorio. En este estudio, los pacientes NEM2 presentaron el mayor ratio de CTCs preoperatorio de A (fenotipo adrenérgico). También presentaron una menor secreción de NA en comparación con los pacientes no-NEM, lo que está en la línea de estudios previos (126,127).

4.1.5. Tipo de cirugía: abierta vs laparoscópica

Pocos estudios, con un pequeño número de pacientes y con comparadores históricos, han evaluado la estabilidad HD en pacientes intervenidos de Pheo entre la cirugía laparoscópica (CL) y la cirugía abierta (CA). La CL del Pheo produce los mismos (15,31,55,74) o menores (29,36,56,108,128) cambios HD en comparación con la CA, por lo que podríamos afirmar que la CL es al menos tan segura como la CA. *Fernández Cruz et al* (36) compara retrospectivamente los cambios en las CTCs plasmáticas intraoperatorias y los parámetros HD en pacientes intervenidos de Pheo por CL frente a los operados por CA. En ambos grupos, con la misma PFP, hubo incrementos similares de NA y A tras la intubación endotraqueal. Ni la laparotomía ni el neumoperitoneo provocaron elevación de las concentraciones de CTCs plasmáticas. Tanto en los pacientes intervenidos por CA como en los intervenidos por CL se observó una intensa relación entre la manipulación del tumor y la elevación plasmática de A y NA, que fue mayor en los pacientes intervenidos por CA (x 2-3 veces). Cabe destacar la correlación de la descarga con la inestabilidad HD en la CA pero no en la CL, probablemente porque la CL facilita una alta resolución y magnificación de la imagen que permite una disección selectiva con una hemostasia casi perfecta y un mínimo trauma tisular. Además, el abordaje laparoscópico por vía lateral transabdominal permite un acceso precoz a la vena suprarrenal con una mínima manipulación de la glándula lo que podría reducir la secreción de CTCs intraoperatorias (36,128).

Sprung et al (31) reportan también una menor frecuencia de hipotensión p.o. en el grupo de CL pese a un número de episodios hipertensivos similar entre ambos abordajes, concluyendo que la cirugía laparoscópica del Pheo es segura y aporta una recuperación más rápida y hospitalización más corta. *Tiberio et al* (55), en uno de los escasos estudios prospectivos aleatorizados, realizado en pacientes diagnosticados de Pheo esporádico, compara las consecuencias HD durante la intervención de las dos técnicas quirúrgicas evitando los sesgos de la evolución de los protocolos médicos y anestésicos. Estudia 13 pacientes intervenidos por CL frente a 9 intervenidos por CA y concluyen que no parecen existir diferencias significativas en los cambios HD durante la CL en comparación con la CA. Afirman que sus resultados no coinciden con los de la literatura en cuanto a un mejor manejo HD intraoperatorio en los pacientes intervenidos laparoscópicamente y que el abordaje laparoscópico es seguro pero no sin significativas fluctuaciones HD que precisan vigilancia por parte del anestesista y del cirujano.

El grupo de *Kiernan* (108), en un estudio retrospectivo de 91 pacientes, identifica el abordaje quirúrgico abierto (vs laparoscópico) y el mayor tamaño de la lesión como

predictores de inestabilidad HD durante la resección del Pheo. Los tumores más grandes, al igual que los procedimientos abiertos se asociaron con un aumento de requerimientos de vasopresores en el p.o. No obstante, en las series actuales la vía abierta se reserva para lesiones más grandes, introduciendo un claro sesgo en el análisis de estos datos. En el análisis multivariante, la suprarrenalectomía abierta fue el predictor más fuerte de episodios de PAS > 200 mmHg en consonancia con estudios previos (29,128). Por el contrario, *Inabnet et al* (68) en una pequeña serie en la que se comparan ambos abordajes no encuentra diferencias significativas en términos de episodios hipertensivos. *Weismann et al* (74) (en un estudio que compara 22 CA y 27 CL en Pheos menores de 7 cm.) tampoco encuentran diferencias significativas en la estabilidad HD entre ambos abordajes concluyendo que no se puede afirmar que el abordaje laparoscópico sea superior al abierto en este *outcome* de seguridad. Estos datos son confirmados por *Bruynzeel* (112) y *Humphrey* (52). Estos hallazgos controvertidos probablemente reflejen el pequeño tamaño de las series y la heterogeneidad de lesiones con diferente actividad secretora.

4.1.6. Tipo de preparación farmacológica preoperatoria

La PFP con α -bloqueantes o CCA, no evita las crisis hipertensivas intraoperatorias pero facilita su control reduciendo el riesgo de complicaciones adversas mayores perioperatorias (50). La FNX, frente al α -bloqueo selectivo, por su mecanismo de acción no competitivo debe ofrecer una mayor estabilidad HD al no verse desplazada de los receptores ante una descarga masiva de CTCs. No obstante, debido a su larga vida media se espera que produzca mayor hipotensión arterial p.o. una vez ha cedido la secreción de catecolaminas. Asimismo se asocia a más efectos secundarios (taquicardia refleja, hipotensión ortostática, sedación central, fatiga, cefalea y sudoración). Las alternativas a la FNX son:

- Los α -bloqueantes selectivos (DXZ el más utilizado de este grupo) que con una vida media más corta deben provocar menor hipotensión p.o. aunque, al ser su acción competitiva puede empeorar el control HD intraoperatorio, ya que una descarga de CTCs puede desplazar la DXZ de los receptores. El grupo de *Kiernan* (108) identifica el α -bloqueo selectivo como factor de riesgo de crisis hipertensiva intraoperatoria en comparación con la FNX, mientras que *Randle et al* refieren mayor incidencia de hipotensión intraoperatoria y mayor necesidad de soporte vasoactivo en el p.o. (66) en los pacientes que han recibido alfabloqueantes selectivos.
- Los CCA, que clásicamente se han utilizado en pacientes hipertensos a pesar del α -bloqueo, y ante intolerancia a los mismos. También se han indicado en pacientes normotensos o con HTA leve o paroxística en los que los α -bloqueantes causarían hipotensión ortostática con facilidad. Actualmente, hay autores que defienden su uso como tratamiento único de cara a la cirugía del Pheo. En teoría, los CCA no debieran empeorar la hipotensión arterial tras la resección a la par que son cardioprotectores y nefroprotectores. Además, los CCA pueden inhibir la vasoconstricción mediada por neuropéptido Y, que está frecuentemente elevado en pacientes con Pheo.

La realidad es que a día de hoy, la elección del tipo de PFP se basa en consideraciones fisiopatológicas y experiencias personales. Dado que no hay una PFP universalmente aceptada y que, frecuentemente, se asocian fármacos en dicha PFP, es difícil comparar los resultados de

los distintos estudios. Tampoco está clara la duración óptima del α -bloqueo preoperatorio, indicándose habitualmente durante 10-14 días. La FNX ha sido el fármaco más ampliamente utilizado (129). *Weismann et al* (74) no observa ningún beneficio entre las altas dosis de FNX frente a las dosis bajas en términos de estabilidad HD intraoperatoria. El empleo de FNX vs DXZ no se ha comparado de forma aleatorizada. En mayo de 2014 se publicó una revisión (47) que analizaba la evidencia hasta el momento de los beneficios y riesgos del uso de FNX y DXZ en el manejo preoperatorio del Pheo. En base a los cinco estudios revisados (cuatro de ellos retrospectivos) (95,104,112,130,131) concluye que:

- Actualmente no se puede afirmar que exista un α -bloqueo mejor que otro para la PFP del Pheo.
- La FNX controla algo mejor la HD perioperatoria (discreta mejoría en el control de la PAS) a costa de mayor hipotensión arterial p.o.
- El tratamiento en monoterapia preoperatorio raramente es adecuado. Los pacientes tratados con FNX frecuentemente tienen que asociar un β -bloqueante para controlar la taquicardia refleja mientras que los pacientes tratados con DXZ precisan asociar más antihipertensivos (CCA o IECAS) para el control de la PA.
- Los efectos secundarios únicamente fueron analizados en un estudio (131); hay menos efectos secundarios con DXZ (hipotensión ortostática, congestión nasal y edema). El edema no se explica salvo por un teórico mayor aporte de líquidos en el p.o. debido a menores cifras de PA. La hipotensión ortostática y la congestión nasal son inherentes a la PFP con FNX ya que la dosis se incrementa progresivamente hasta la aparición de estos síntomas.
- No hay diferencias significativas en cuanto al uso de drogas vasoactivas y administración de líquidos.

Agrawal et al (107) presentan en 2014 un estudio prospectivo no aleatorizado en el que compara la PFP con FNX (n=14) con PZS (n=13) en términos de estabilidad HD perioperatoria. Concluyen que los pacientes tratados con FNX precisan un menor número de drogas adicionales en el periodo preoperatorio y presentan menores fluctuaciones HD intraoperatorias (HTA e hipotensión arterial). Cierto es que los pacientes de ambos grupos precisaron una cantidad de líquido y de fármacos similares durante la cirugía y en el periodo p.o.

Pocos artículos han valorado el papel de los CCA y su seguridad en la PFP de los pacientes con Pheo (27,46,118,132–134). *Brunaud et al* (27), en un estudio de pacientes intervenidos en tres hospitales entre 2002 y 2012, compara de forma retrospectiva 110 pacientes tratados con CCA frente a 41 tratados con α -bloqueantes. Concluyen que los CCA son una alternativa segura ya que la inestabilidad HD no se relacionaba con el tipo de tratamiento recibido. En lesiones menores de 3 cm. no hay diferencias entre la FNX y el nicardipino, datos confirmados por *Siddiqi et al* (132). En lesiones mayores de 3 cm., la FNX presentó más episodios de hipotensión arterial y el nicardipino más episodios de HTA (27). Las ventajas de los CCA serían su mayor disponibilidad, menor precio, menor necesidad de ingreso

preoperatorio y unos menores requerimientos de drogas vasopresoras tras la resección quirúrgica.

Debido a que no existen diferencias clínicamente significativas entre α -bloqueantes, la elección de un compuesto determinado suele depender de cuestiones de índole práctica como la dificultad en la adquisición de la FNX ya que hay países donde no está disponible (27,104,112,135), el precio (132), los efectos secundarios y la comodidad posológica (la DXZ se puede administrar una vez al día frente las múltiples dosis de la FNX). En este sentido, el bajo precio y la fácil accesibilidad a los CCA puede ser una gran ventaja frente a los α -bloqueantes.

4.1.7. Sección precoz de la vena suprarrenal

La descarga de CTCs se ha relacionado con la manipulación de la glándula durante su resección (25,136). El lema “*diseca al paciente de la glándula*”, que implica no manipular la glándula durante la resección, resuena en la cabeza de muchas generaciones de cirujanos. En este sentido, se cree que la sección precoz de la vena suprarrenal disminuye la descarga de CTCs. Esta teoría ha sido ampliamente defendida y puesta en práctica, aunque las evidencias de la ventaja de este procedimiento son escasas (19,29,31–33,36,45,50,55,56,59,62,68,79, 128,137–139). Es más, en un estudio publicado en 2013 en 114 pacientes (45) el control precoz de la vena suprarrenal no es un factor determinante en el riesgo de HTA durante las suprarrenalectomías laparoscópicas, observándose un aumento significativo de las CTCs plasmáticas durante la manipulación de las glándulas a pesar de la ligadura inicial de la vena principal. *Rocha et al* (57) confirma que la descarga hormonal ocurre a pesar de una ligadura precoz de la vena, probablemente en relación a la amplia vascularización de los Pheos.

Aunque la vena suprarrenal principal suele ser única, puede haber más de una (más frecuentes en el lado derecho, principalmente en relación con lesiones grandes y casos de Pheo) (45,85,86). Además, existen ramas venosas de pequeño calibre que acompaña a la irrigación arterial hacia las venas renal, frénica inferior y cava por lo que en caso de descarga de CTCs la inestabilidad HD puede ocurrir a pesar de la ligadura precoz de la vena principal (45,57).

Por otro lado, la anatomía del paciente o el tamaño del Pheo pueden dificultar o hacer que sea poco seguro el abordaje precoz venoso (71), por lo que hay autores que defienden, en Pheos mayores de 6 cm., la disección periglandular sin control previo de la vena con el objetivo de realizar una devascularización sistemática del tumor con una manipulación mínima de la glándula (46). En este sentido, hay estudios que sugieren que la ligadura venosa tardía no parece causar un empeoramiento HD durante la resección laparoscópica del Pheo, desafiando el dogma de “*la vena lo primero*” (58,71,140,141).

4.2. Factores de riesgo de hipotensión arterial

Las causas de hipotensión p.o. han sido poco estudiadas. Un estudio retrospectivo reciente sobre factores predictivos de hipotensión prolongada tras resección laparoscópica (26) comunica que el 47% de los pacientes precisan perfusión continua de CTCs para mantener PAS > 90 mmHg al final de la cirugía (tras la resección) con una media de duración de dicha perfusión de 17 horas (3-130 horas). Concluyen que las lesiones mayores de 6 cm. y los niveles urinarios preoperatorios altos de A (> 200 μ g/día) y NA (> 600 μ g/día) son factores predictivos

independientes de hipotensión prolongada que requiere soporte vasopresor; es más, cuanto mayor es la lesión y mayores son los niveles urinarios de NA preoperatoria, más larga es la necesidad de vasopresores en el p.o. El grupo de *Kiernan* (108), en un estudio retrospectivo de 91 pacientes, refiere que los tumores más grandes, al igual que los procedimientos abiertos, se asociaron con un aumento de requerimientos de vasopresores en el p.o. En cuanto al tipo de abordaje quirúrgico es importante comentar que se ve influenciado por el tamaño tumoral y conversiones a cirugía abierta ante sangrado intraoperatorio por lo que puede que el tipo de abordaje no sea útil como factor predictor de hipotensión. También se ha sugerido que los pacientes con síndromes hereditarios presentan menos episodios de hipotensión p.o. (111). En cambio, el grupo de *Bruynzeel*, en un estudio retrospectivo de 73 pacientes, no identifica factores de riesgo de hipotensión intraoperatoria ni asociación con síndromes hereditarios. Según *Ahmed et al* (11) la gravedad de la hipotensión estaría más relacionada con la magnitud de la secreción de CTCs que con el tipo de abordaje quirúrgico o con los fármacos usados en la PFP.

5. Postoperatorio

Una vez resecado el tumor es recomendable monitorizar al paciente las primeras 24 horas postoperatorias dada la posibilidad de hipo o HTA e hipoglucemia.

5.1. Tensión arterial

5.1.1. Hipotensión postoperatoria

Al resecar el Pheo o PG, cesa de forma abrupta la hipersecreción de CTCs y la consecuente vasoconstricción asociada a las mismas, lo que puede producir hipotensión arterial. Además, según la vida media de los fármacos usados en la PFP (principalmente FNX) y drogas vasoactivas utilizadas durante la resección del Pheo, la hipotensión arterial se puede agravar al mantenerse el efecto farmacológico una vez resecado el Pheo (142). El tratamiento de la hipotensión arterial p.o. debe realizarse con i) reposición de volumen agresiva (con cristaloides, coloides o concentrados de hematíes según lo indicado), principalmente en los casos en que la PFP se ha realizado con FNX; ii) tratamiento i.v. con fármacos vasoactivos; iii) el uso de vasopresina asociada a una menor vasoconstricción coronaria, pulmonar y cerebral; iv) el azul de metileno también se ha descrito en el tratamiento del shock tras resección de Pheos y debe considerarse situaciones extremadamente difíciles (143).

5.1.2. Hipertensión postoperatoria

Algunos pacientes pueden continuar hipertensos en el p.o. por etiología multifactorial: HTA esencial coexistente, dolor p.o., resección incompleta, o bien ligadura accidental de la arteria renal.

Del 50 al 60% de los pacientes hipertensos intervenidos normalizan la PA y un tercio mejoran el control de la misma (4,5,13,33).

5.2. Control glucémico

Es un hecho bien documentado que los pacientes diagnosticados de Pheo presentan niveles de glucemia elevados en ayuno hasta en un 35-60% de los casos (13,28,67,144–146). Esta hiperglucemia se debe a la supresión inducida de la secreción de insulina por CTCs (las CTCs inhiben la secreción de insulina principalmente a través de los receptores α_2); una glucogenolisis hepática aumentada, principalmente por efecto de la A a través de receptores β adrenérgicos, que deplecciona el glucógeno hepático impidiendo la respuesta a la hipoglucemia; y un aumento de la resistencia periférica a la acción de la insulina (receptores β -adrenérgicos).

No se ha demostrado que el bloqueo α o β influyan de manera significativa en la homeostasis glucémica (147). Tras la resección suprarrenal se puede presentar una hipoglucemia grave secundaria al hiperinsulinismo (147), depleción de los depósitos de glucógeno hepático y disminución brusca de la resistencia a la insulina en el músculo esquelético. En este sentido es preciso que el equipo anestésico sea cauto a la hora de corregir la hiperglucemia intraoperatoria ya que cualquier insulina administrada en quirófano puede empeorar la hipoglucemia p.o.

La respuesta compensatoria a la hipoglucemia es la descarga de hormonas reguladoras y activación del sistema simpático. La secreción de glucagón, adrenalina y cortisol estimulan la gluconeogénesis, glicogenolisis e inhiben la secreción de insulina.

Los síntomas y signos de alarma de la hipoglucemia en el p.o. (palpitaciones, sudoración, temblor...) pueden estar enmascarados por los β -bloqueantes y fármacos anestésicos administrados por lo que se recomienda la monitorización de la glucemia al menos durante las primeras 24 horas (91,144). En caso contrario la primera manifestación de la hipoglucemia puede ser la clínica neuroglucopénica que puede acompañarse de secuelas neurológicas permanente. Existen numerosos casos clínicos de hipoglucemia postquirúrgica, pero apenas hay estudios que documenten su prevalencia (4-15% de los pacientes intervenidos) (28,144,147). Acostumbra a acontecer en las primeras 24 horas del p.o. (144,147), frecuentemente en las primeras 4 horas (144), en lesiones productoras predominantemente de A (los casos de hipoglucemia tras resección de PGs son excepcionales) y en cirugías prolongadas de lesiones de gran tamaño (144). El diagnóstico preoperatorio de diabetes no ha sido identificado como un factor de riesgo de hipoglucemia (28,144).

Se recomienda que tras la resección del Pheo se administren sueros glucosados de forma rutinaria así como la monitorización de la glucemia. El umbral para comprobar la glucemia debe ser bajo en pacientes con somnolencia o con síntomas adrenérgicos. La mayoría de los pacientes se recuperan rápidamente con la administración de glucosa i.v., aunque hay casos publicados de hipoglucemia prolongada (148) o recurrente (149).

5.3. Insuficiencia suprarrenal aguda

En casos de suprarrenalectomía bilateral, parcial o completa, la presencia concomitante de hipotensión arterial e hipoglucemia ha de alertar sobre la presencia de una insuficiencia suprarrenal aguda. En estos casos se debe solicitar cortisol sérico, al igual que

niveles en plasma de hormona adrenocorticotropa (ACTH) e iniciar tratamiento esteroideo inmediatamente.

5.4. Factores de riesgo de morbilidad postoperatoria

Actualmente algunos autores ponen en duda la relación entre la inestabilidad HD intraoperatoria y la morbilidad p.o. *Plouin et al* (28) (165 cirugías entre 1975 y 1997) comunican un 23% de morbilidad y un 2,4% de mortalidad. La mayoría de los abordajes fueron abiertos ($n = 162$) y el periodo de observación incluye una época, mediados de los 70, con elevada incidencia de lesiones esplénicas (7,9%), debido a la exploración intraoperatoria de ambas glándulas suprarrenales así como zona periaórtico-cava. Las complicaciones se relacionaron de forma independiente con la PAS preoperatoria, excreción de metanefrinas en orina y reintervenciones. En este sentido sugieren que la PA se debe normalizar siempre que sea posible de forma preoperatoria con objeto de reducir las complicaciones postoperatorias. *Weismann et al* (74) no identifican el tipo de abordaje como factor de riesgo de complicaciones. El grupo de *Kiernan* (108), refiere que de los factores de riesgo de inestabilidad HD identificados en su estudio (tamaño de la lesión, abordaje quirúrgico abierto y el bloqueo α -selectivo) sólo la cirugía abierta se asoció a un aumento de la morbilidad p.o. En un estudio retrospectivo sobre 225 pacientes, el grupo de *Brunaud* (110) estudia factores pre e intraoperatorios de morbilidad p.o. (general y cardiovascular). Los factores que impactaron de forma independiente en la morbilidad general y en la morbilidad cardiovascular fueron el antecedente de enfermedad coronaria y la inestabilidad HD intraoperatoria (definida como $PAS \geq 200$ y $PAM < 60$ mmHg en el mismo procedimiento). El sexo femenino también fue un factor predictor independiente de morbilidad cardiovascular. Ni la normalización de la PA preoperatoria, ni el tipo de PFP tuvieron ningún impacto en la morbilidad p.o. Estos datos cuestionan las últimas guías (91) que recomiendan la PFP con objeto de normalizar la PA preoperatoria. Recientemente, *Gaujoux et al* (21), en un estudio sobre 149 pacientes donde definen inestabilidad HD como la necesidad de recibir una dosis acumulada de NA mayor de 5 mg, concluyen que la HTA sintomática al diagnóstico y la elevación de metanefrinas y/o normetanefrinas son factores de riesgo de inestabilidad HD y de morbilidad p.o.

6. Seguimiento

A las 2-6 semanas de la cirugía se debe realizar estudio bioquímico para comprobar la ausencia de secreción de CTCs. Todos los pacientes intervenidos precisan un seguimiento a largo plazo (11,103,150,151). Los Pheos esporádicos se revisarán al menos durante 10 años. Los Pheos asociados a síndromes hereditarios y los PGs precisan seguimiento de por vida.

Aunque no existen protocolos de seguimiento definidos, la mayoría de grupos defienden un seguimiento clínico y bioquímico de forma anual y en caso de enfermedad maligna cada seis meses. El paciente debe de ser informado y consultará ante la presencia de síntomas compatibles con recidiva.

En caso de estudio bioquímico positivo o clínica muy sugestiva, a pesar de despistaje bioquímico negativo, se solicitan pruebas de imagen o estudios funcionales. Hay que tener en

cuenta que el 10% de estos tumores son no secretores y el 50% de los Pheos/PGs malignos se diagnostican una vez operado el primario. Algunos autores sugieren solicitar pruebas funcionales o estudio de imagen anuales, así como seguir más estrechamente a los pacientes con la mutación en SDHB o con factores de riesgo (150,152).

En los pacientes intervenidos de PGs, a pesar de una resección completa de lesiones aparentemente benignas, existe la posibilidad de recurrencia o metástasis años después de la cirugía. Ante una recidiva la resección quirúrgica con linfadenectomía loco-regional es la única terapia con opción curativa, ya que con frecuencia se asocia a metástasis ganglionares (69,153).

II. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

1. Hipótesis de trabajo

La liberación de catecolaminas en los pacientes intervenidos de feocromocitoma /paraganglioma se relaciona con los cambios hemodinámicos perioperatorios y con la forma de presentación.

2. Objetivos de la investigación

2.1. Objetivo principal

- Analizar si los cambios hemodinámicos perioperatorios en pacientes sometidos a cirugía de feocromocitoma/paraganglioma se relacionan con los niveles plasmáticos de catecolaminas pre, intra y postoperatorios.

2.2. Objetivos secundarios

- Describir el perfil de descarga catecolaminérgica en los distintos momentos de la intervención quirúrgica, así como factores de riesgo de inestabilidad hemodinámica.
- Estudiar si la forma de presentación influye en la descarga de catecolaminas y/o en el comportamiento hemodinámico perioperatorio.
- Analizar el comportamiento hemodinámico y analítico tras la sección de la vena suprarrenal.
- Identificar factores de riesgo de morbilidad postoperatoria.

III. PACIENTES Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se diseñó un estudio de corte longitudinal, no intervencionista, abierto, controlado y no aleatorizado.

1.1. Selección de la muestra

Se analizan todos los pacientes intervenidos de Pheo/PG en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid entre enero de 1998 y diciembre de 2016. Como grupo control se estudian pacientes con patología suprarrenal distinta a Pheo/PG (incidentaloma no funcionante, metástasis, hiperaldosteronismo primario, síndrome de Cushing, etc.) que precisan intervención quirúrgica.

1.2. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 16 años.
- Pacientes con patología suprarrenal que precisen intervención quirúrgica por el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Los pacientes se dividen en dos grupos:
 1. Grupo de estudio: Pacientes intervenidos de Pheo/PG.
 2. Grupo control: Pacientes intervenidos de patología suprarrenal distinta al Pheo/PG.
- Firma por parte del paciente del consentimiento informado (CI) para su inclusión en este estudio (**Anexos I y II**).
- Firma por parte del paciente del CI quirúrgico (**Anexos III y IV**).
- En los casos de Pheo/PG cumplir criterios de curación bioquímica tras la cirugía (normalización de las CTCs fraccionadas o metanefrinas en orina de 24 horas a las 4 semanas tras la cirugía).

1.3. Criterios de exclusión

- Pacientes diagnosticados de Pheo maligno, PG maligno o carcinoma suprarrenal.
- Reintervención sobre suprarrenalectomía previa, suprarrenalectomía parcial, resección de órganos vecinos o de vena cava inferior.
- No disponer del CI para la inclusión en el estudio.
- Ausencia de confirmación histopatológica.

2. Descripción de los procedimientos

2.1. Diagnóstico del Pheo/PG

El diagnóstico de Pheo/PG se basó en la combinación de datos clínicos, niveles elevados de CTCs fraccionadas en orina de 24 horas (NA, A, Dopa) o elevación de (nor) metanefrinas en orina de 24 horas (expresado en ratio de (nor) metanefrinas/creatinina) y confirmación histopatológica de Pheo o PG.

Los pacientes a los que se determina CTCs o (nor) metanefrinas en orina en nuestro Hospital son instruidos de cara a realizar una dieta previa y recogida de orina de 24 horas en medio ácido (**Anexo V**). Al menos se realizaron dos determinaciones en cada paciente. Durante el tiempo del estudio se han utilizado tres métodos distintos de laboratorio para determinar CTCs en orina, por lo que los valores de CTCs urinarias se han “normalizado” calculando un índice que resulta de dividir el valor de laboratorio entre el límite superior del rango de la normalidad (LSN) correspondiente. Este índice expresa los niveles de NA y A como número de veces por encima del LSN.

Tras el diagnóstico bioquímico y el pertinente estudio de localización con TC y/o RM \pm gammagrafía con $^{123/131}$ MIBG, los pacientes son preparados farmacológicamente de cara a la intervención quirúrgica.

En TC y/o RM preoperatorio se estudian las características y el tamaño de la lesión. El tamaño “*per se*” no se ha considerado como lesión maligna si no se acompaña de hallazgos radiológicos compatibles.

Se realizan estudios complementarios como ecocardiografía o holter a criterio del endocrinólogo y anestesta responsables.

Definimos Pheo incidental como aquella lesión suprarrenal diagnosticada en pruebas de imagen realizadas por otro motivo sin una sospecha clínica previa ni alteraciones analíticas conocidas (15). Esto no implica que dicho Pheo incidental sea o no sintomático. Ante lesiones incidentales se realizan estudios hormonales completos de forma preoperatoria de cara a identificar los tumores funcionantes.

2.2. Preparación farmacológica preoperatoria

En el HUP se indican dos formas de PFP según la preferencia del Servicio de Endocrinología y Nutrición y la presencia o no de HTA preoperatoria:

- Alfabloqueo (principalmente con FNX) \pm betabloqueantes \pm CAA.
- CAA sin alfabloqueo previo.

Durante la PFP los pacientes fueron estimulados a hidratarse de forma oral realizando una dieta rica en sal, indicándose el día previo a la cirugía sueroterapia i.v. con suero salino 0,9% 1.000-1.500 cc, todo ello con el objetivo de realizar una correcta expansión de volumen.

La preparación preoperatoria se define como adecuada según los criterios de Roizen (94) en ausencia de taquicardia:

- PA < 160/80 mmHg durante 24 horas previas a la cirugía.
- Hipotensión ortostática con PA no menor de 80/45 mmHg en bipedestación.
- No más de 1 contracción ventricular prematura en 5 minutos (latido ventricular ectópico vs extrasístole ventricular).
- Ausencia de cambios en el ST-T en el ECG durante la última semana.

2.3. Protocolo anestésico

Al llegar el paciente al área quirúrgica, se monitoriza la PA de forma no invasiva, así como ECG y pulsioximetría. Se realiza premedicación con midazolam (MDZ). A los pacientes con diagnóstico de Pheo/PG se les coloca un catéter de monitorización arterial (habitualmente en arteria radial) antes de la inducción anestésica. En cambio en los controles se canaliza, si se considera indicado, una vez anestesiado el paciente. Dicho catéter arterial facilita la obtención de muestras de sangre intraoperatorias. Se coloca catéter epidural (antes de la inducción anestésica), a criterio del equipo anestésico.

La inducción anestésica se realiza con una combinación de fármacos hipnóticos, analgésicos y relajantes musculares. Como hipnóticos se emplean propofol (2-3 mg/Kg) o etomidato (0,2 mg/Kg). Los analgésicos utilizados son fentanilo (2-3 µgr/Kg) o remifentanilo (0,25 µgr/Kg/min). El rocuronio (0,6 mg/Kg) o cisatracurio (0,15 mg/Kg) son los relajantes musculares empleados.

El mantenimiento anestésico se hace con una suma de:

- Gases halogenados: sevoflurano o desflurano administrado a una concentración alveolar mínima de 0,6-1.
- Analgésicos: fentanilo en bolos (1-2 µgr/Kg) o remifentanilo en perfusión continua (0,05-0,2 µgr/Kg/min).
- Relajantes musculares según monitorización neuroestimulador.
- Bolos de 5-10 ml de bupivacaína 0,25-0,50% por catéter epidural.

En relación a la ventilación mecánica se maneja un volumen tidal de 8-12 ml/Kg de peso ideal a una frecuencia respiratoria de 10-15 para un end-tidal de CO₂ de 30-35 mmHg.

Una vez anestesiado el paciente, en los casos de Pheo/PG se canaliza un catéter venoso central ante la posibilidad de una eventual necesidad de perfusión de aminas y/o medición de presión venosa central de cara a la resucitación. En caso de no canalizarse acceso venoso central se canalizan un mínimo de dos vías periféricas de calibre superior a 18G. De la misma forma se valora la indicación de colocar catéter en arteria pulmonar (Swan-Ganz) y/o sistema PiCCO® (Pulse induced Contour Cardiac Output) de cara a identificar discrepancias de llenado en ambos ventrículos, medir gasto cardiaco y dirigir fluidoterapia.

La sonda vesical se coloca una vez anestesiado el paciente como medida de valoración de la función renal.

El cuanto al manejo de las alteraciones HD intraoperatorias ha ido cambiando el manejo de fármacos utilizados a lo largo del tiempo y actualmente se utilizan fármacos de acción rápida y vida media corta, pudiendo emplearse en bolos i.v. o en perfusión continua.

En caso de crisis hipertensiva o taquiarritmia intraoperatoria, a solicitud del anestesista, cesa la manipulación glandular de inmediato hasta la normalización de la PA o el cese de la taquiarritmia. Para tratar las alteraciones HD intraoperatorias durante la disección y manipulación glandular se usa una combinación de dosis intravenosas de vasodilatadores (nitroprusiato, nicardipino y/o urapidilo), betabloqueantes (esmolol, atenolol y/o labetalol) y antiarrítmicos (sulfato de magnesio y lidocaína).

Una vez seccionada la vena suprarrenal se interrumpe la administración de antihipertensivos y betabloqueantes y se valora la necesidad de infusión de volumen (cristaloides o coloides) y de drogas vasoactivas. Las drogas vasoactivas utilizadas son también de vida media corta. Inicialmente se utilizan bolos de efedrina (10-15 mg) o de fenilefrina (100-200 µgr). En caso de no mantener la respuesta se inicia perfusión de NA (0,05-1 µgr/Kg/min).

2.4. Procedimiento quirúrgico

El abordaje quirúrgico fue abierto en los primeros casos, hasta la implementación de la suprarrenalectomía laparoscópica en nuestro Hospital que se realizó por primera vez en mayo de 1998 y el primer Pheo laparoscópico en octubre de 2000. Desde entonces los pacientes son intervenidos por este abordaje (suprarrenalectomía laparoscópica por vía lateral transperitoneal) salvo contraindicación o sospecha de malignidad. El tamaño *per se*, incluso en lesiones mayores de 6 cm, no se considera sospechoso de malignidad si no se acompaña de unos hallazgos radiológicos (50,77) o una historia clínica compatible, y no condiciona la vía laparoscópica al realizar el abordaje manoasistido en lesiones mayores de 10 cm.

2.4.1. Adrenalectomía abierta

En la época previa a la cirugía laparoscópica, en nuestro Hospital se realizaba la vía posterior de *Young* (89) en lesiones pequeñas pero se evitaba en casos de Pheo debido al mayor tamaño de las lesiones y a la imposibilidad de realizar un abordaje venoso precoz. En estos casos realizábamos un abordaje anterior, colocando al paciente en DS, habitualmente a través de una incisión subcostal bilateral que ofrece un amplio campo. En el lado derecho se realiza movilización hepática, duodenal y del ángulo hepático del colon a demanda hasta localizar y seccionar la vena suprarrenal entre ligaduras para completar posteriormente la suprarrenalectomía. En el lado izquierdo se desciende el ángulo esplénico del colon y se accede vía infrapancreática a la fascia de Gerota identificando la vena renal izquierda y la glándula suprarrenal izquierda. Se secciona la vena suprarrenal y se completa la suprarrenalectomía de inferomedial a superolateral.

En el caso de los PGs al localizarse principalmente en línea media, la cirugía suele realizarse a través de laparotomía media. La cirugía se dificulta por la relación con aorta y cava y en caso de tratarse de lesiones pequeñas puede ser compleja su localización.

2.4.2. Adrenalectomía laparoscópica

En nuestro Servicio la suprarrenalectomía laparoscópica se realiza a través de un abordaje lateral transperitoneal con el paciente en decúbito lateral contrario a la glándula a intervenir. El decúbito lateral se acompaña de un “flexo” de la mesa quirúrgica, forzado mediante balón neumático a nivel del borde costal inferior, con la intención de ampliar el espacio entre el reborde costal y la cresta iliaca. El cirujano principal se coloca en frente del paciente con el monitor a la espalda del mismo. En todos los casos se practica un abordaje laparoscópico abierto y se coloca un trocar tipo Hasson de 10-12 mm en línea axilar anterior, a través del cual se instaura el neumoperitoneo con CO₂ a 12 mmHg. En caso de mala tolerancia HD o respiratoria se disminuye la presión progresivamente o se convierte a cirugía abierta. Se colocan dos trócares más de 10 mm (línea axilar posterior y línea medioclavicular) y un tercero de 5 mm en la suprarrenalectomía derecha, ya que precisamos colocar un separador hepático. La colocación de los puertos de entrada sigue una línea paralela al reborde costal (a unos 2-3 cm de distancia del mismo) con una separación entre trócares de al menos 5 cm. En ambos lados se colocan trócares accesorios según necesidad. En primer lugar se realiza una exploración de la cavidad.

- Suprarrenalectomía derecha: La cirugía comienza colocando el separador hepático a través del trocar de 5 mm para elevar el lóbulo hepático derecho y exponer el riñón derecho y el borde lateral de la vena cava inferior. La glándula suprarrenal derecha se suele visualizar a través del peritoneo en cuanto se retrae el hígado. La disección comienza con la apertura del peritoneo en el borde lateral derecho de la vena cava y subhepático hasta seccionar el ligamento triangular derecho, con posterior exposición y disección a lo largo del borde lateral de la cava inferior hasta identificar la vena suprarrenal. No suele ser necesaria la movilización duodenal (maniobra de Kocher) para la exposición de la vena cava. En la suprarrenalectomía derecha laparoscópica es preciso apoyarse en la glándula para poder separarla de la cava y localizar, disecar y seccionar la vena suprarrenal derecha (entre *clips*) (**Figura 2.1**). Posteriormente se realiza la disección periglandular, de medial a lateral y de inferior a superior.
- Suprarrenalectomía izquierda: Se comienza con la liberación del ligamento esplenocólico y esplenofrénico y la movilización esplenopancreática medialmente. El bazo se libera del diafragma hasta visualizar el pilar diafragmático izquierdo y la curvatura mayor gástrica, lo que permite que caiga por gravedad hacia la línea media sin precisar de ningún separador. El ángulo esplénico del colon se moviliza a demanda con objeto de exponer la glándula suprarrenal izquierda y el polo renal superior. El límite inferior de la disección es la vena renal izquierda. A diferencia del lado derecho, en la suprarrenalectomía izquierda no es preciso apoyarse en la glándula para disecar la vena suprarrenal (**Figura 2.2**). La fascia de Gerota se abre medialmente al polo renal superior para poder acceder a la vena suprarrenal izquierda y a la glándula. Una vez seccionada la vena entre *clips* se procede a disecar el borde inferior y medial de la glándula para continuar la disección hacia el extremo supero-lateral.

La óptica utilizada es de 10 mm y 30°. Se trabaja con 12 mmHg de neumoperitoneo que se modifica a la baja según tolerancia del paciente. Se evita traccionar directamente de la glándula en todo momento para evitar el sangrado de la misma y la rotura capsular. La

dissección periglandular se realizó con disector y clips en un principio y posteriormente con Ultracision® (Ethicon, PR, EEUU) o Ligasure™ (Covidien, NA, EEUU). Al principio de la serie se colocaba drenaje abdominal de forma sistemática, que se retiraba cuando el débito era menor de 50 cc, pero al final de la serie únicamente a criterio del cirujano con una tendencia a la no colocación del mismo. La glándula, independientemente del tamaño, se extrae en bolsa junto con la grasa periadrenal.

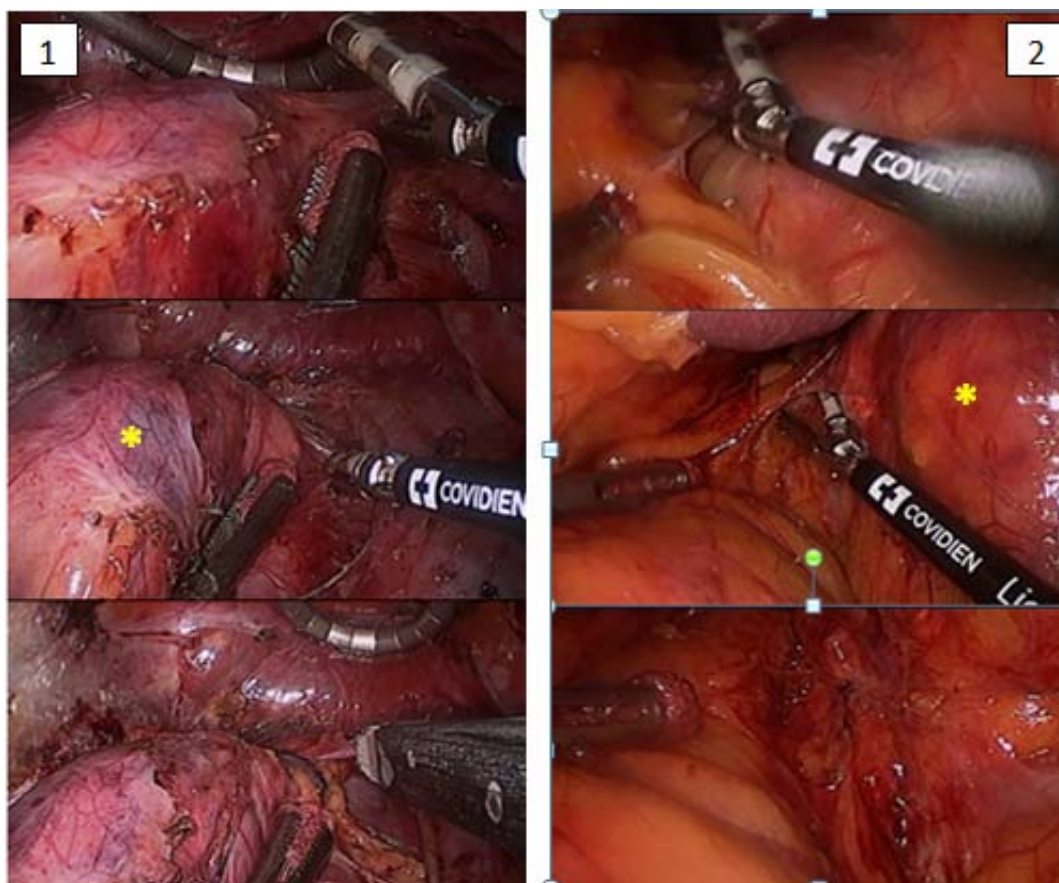


Figura 2. 1) Suprarrenalectomía derecha (pinza izquierda apoyada en la lesión). 2) Suprarrenalectomía izquierda (pinza izquierda separa el páncreas).
* Lesión suprarrenal.

En los casos intervenidos de Pheo se realiza un abordaje y sección precoz de la vena suprarrenal, con la mínima manipulación glandular (en el lado derecho, como se ha comentado, se manipula lo mínimo posible la glándula antes de la sección de la vena suprarrenal) con el objeto de evitar la descarga de CTCs y crisis hipertensivas durante la manipulación y la disección periglandular. En caso de crisis hipertensiva intraoperatoria cede automáticamente la maniobra quirúrgica que se esté realizando hasta el control de la crisis por parte del anestesista. En las suprarrenalectomías bilaterales, debido a que creemos que es la posición con la que nos encontramos más cómodos, realizamos la cirugía como hemos descrito previamente, y recolocamos al paciente en decúbito lateral contralateral una vez resecada la primera glándula.

En caso de no poder finalizar la cirugía por vía laparoscópica, valoramos la posibilidad de conversión a un abordaje manoasistido. Si se realiza conversión a cirugía abierta se mantiene al paciente en DL y se realiza incisión subcostal ampliada a lumbotomía.

2.5. Determinación de catecolaminas plasmáticas perioperatorias

Se han determinado CTCs plasmáticas perioperatorias (A y NA) a los pacientes intervenidos de Pheo/PG y en los pacientes control para cuantificar las descargas adrenérgicas que se producen y así analizar el comportamiento hemodinámico intraoperatorio y p.o. en relación a dichas descargas.

Las muestras de sangre las extrae el anestesista o la enfermera circulante del catéter arterial de monitorización invasiva de PA. La muestra de sangre obtenida se transfiere a un tubo "EDTA" que contiene heparina como anticoagulante e inmediatamente se coloca en hielo. Un miembro del Servicio de Farmacología, al que se avisa antes de cada extracción, recoge la muestra extraída en el área quirúrgica y la traslada al Servicio de Farmacología donde se centrifuga. El sobrenadante se congela a -80°C y se almacenan hasta su posterior análisis. Si el paciente no precisa catéter de monitorización arterial o catéter venoso central no se realiza determinación de CTCs plasmáticas perioperatorias. Ante la presencia de un evento hemorrágico intraoperatorio que impida la recogida de muestras de sangre, el paciente es excluido del análisis de CTCs.

Una vez finalizada la cirugía se reúnen el cirujano y farmacólogos responsables y comprueban los distintos momentos en los que se han extraído las muestras y las incidencias intraoperatorias.

Las muestras son analizadas por parte del Servicio de Farmacología Clínica de forma confidencial y los resultados se obtienen días o semanas tras la cirugía. Se determina A y NA plasmáticas a través de técnica de cromatografía líquida de alta definición (HPLC). Los valores de referencia son:

- Adrenalina plasmática < 84 pg/ml.
- Noradrenalina plasmática < 420 pg/ml.

La muestra estudiada se consume en el análisis de CTCs. Las muestras de archivo se custodian en el Servicio de Farmacología Clínica y serán destruidas al finalizar el estudio.

La determinación analítica de CTCs plasmáticas se ha realizado en los siguientes momentos:

- Preoperatorio:
 - o El día antes de la cirugía.
 - o Pre-inducción anestésica.
- Intraoperatorio:
 - o Tras la intubación.

III. Pacientes y métodos

- Una vez colocado el paciente en decúbito lateral (en cirugía laparoscópica).
- Tras la incisión (en cirugía abierta).
- Una vez establecido el neumoperitoneo (en cirugía laparoscópica).
- Durante la disección/manipulación periglandular antes de la sección de la vena suprarrenal (dos tomas: “manipulación 1” y “manipulación 2”).
- A los 5 minutos después de seccionar la vena suprarrenal.
- Tras la extracción de la glándula.
- Si se presentaron incidencias HD (pico hiper o hipotensivo o taquicardia) durante el procedimiento.
- Postoperatorio:
 - A las 2 horas postcirugía.
 - A las 24 horas postcirugía.

En la cirugía abierta no precisa colocación en DL ni neumoperitoneo por lo que estos momentos no se determinan obteniéndose determinación de catecolaminas tras la incisión, ya sea subcostal en el caso de los Pheos o LM en el caso de los PGs.

Igualmente, se han recogido variables HD (tensión arterial y frecuencia cardiaca) en los momentos descritos previamente. Las muestras “extras” extraídas en caso de incidencias sustituyen a la inmediatamente extraída al entender que está en relación con ese momento.

Como valores “BASALES” utilizamos el resultado de la media resultante del valor del “DÍA PREVIO” y el valor del “PRE-INDUCCIÓN” en caso de disponer de ambas variables. Si únicamente disponemos de una de ellas, ésta es la que se toma como “BASAL”. De la misma forma se procede con los datos de manipulación uno y dos que se agrupan en una variable denominada “MANIPULACIÓN MEDIA” (que resulta, en caso de tener ambos valores, de la media de ambos y si sólo tenemos uno de los valores será el que usemos como manipulación media).

Los valores de CTCs plasmáticas también se expresan mediante un índice que resulta de dividir el valor obtenido entre el LSN y que denominaremos CTCs plasmáticas “normalizadas”. Este índice expresa los niveles de NA y A como número de veces por encima del LSN. De cara a valorar si influyen más los niveles absolutos de CTCs plasmáticas o la magnitud de la variación de sus niveles calculamos los incrementos de CTCs en los distintos momentos quirúrgicos (referidos previamente) con respecto a los valores basales. Dichos incrementos se expresarán en porcentajes.

El análisis de los cambios en las concentraciones de CTCs plasmáticas y variables HD en los distintos momentos quirúrgicos se realiza únicamente con aquellos pacientes intervenidos de Pheo unilateral por vía laparoscópica.

2.6. Postoperatorio

En el p.o. los pacientes ingresan en la sala de Reanimación Anestésica Postquirúrgica y, excepcionalmente, en la UCI, donde la monitorización HD invasiva se prolonga al menos hasta la mañana siguiente del día de la operación, momento en el que se valora el alta a planta.

En los casos de síndrome de Cushing clínico o subclínico se administra 100 mg de hidrocortisona i.v. intraoperatoria y en el p.o. /12 horas para evitar el riesgo de insuficiencia suprarrenal por supresión de la glándula contralateral, disminuyendo progresivamente la dosis hasta alcanzar una posología oral de mantenimiento.

Los pacientes son dados de alta hospitalaria al cumplir criterios: deambulación, tolerancia y adecuado control del dolor. En los Pheo/PG se realiza control al mes de la intervención y posteriormente de forma anual mediante CTCs fraccionadas en orina y en los últimos años también mediante metanefrinas en orina.

3. Tamaño de la muestra

Dado el carácter observacional del estudio, escasa y poco predecible incidencia de la enfermedad y duración de la recogida de datos (18 años), no se realizó un cálculo de tamaño muestral *a priori*. En su lugar, presentamos un cálculo de potencia de una serie de variables seleccionadas:

- NA basal: aceptando un riesgo alfa de 0,05 en un contraste unilateral con 24 sujetos en el grupo de Pheo unilateral intervenido laparoscópicamente y 12 en el grupo control, la potencia del contraste de hipótesis fue del 98% para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre la media de NA plasmática en el grupo de pacientes (4,74) con Pheo y la del grupo de sujetos control (0,47) (ambas transformadas logarítmicamente).
- A basal: aceptando un riesgo alfa de 0,05 en un contraste unilateral con 24 sujetos en el grupo de Pheo unilateral intervenido laparoscópicamente y 12 en el grupo control, la potencia del contraste de hipótesis fue del 95% para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre la media de NA plasmática en el grupo de pacientes (29,03) con Pheo y la del grupo de sujetos control (0,51) (ambas transformadas logarítmicamente).
- NA manipulación: aceptando un riesgo alfa de 0,05 en un contraste unilateral con 24 sujetos en el grupo de Pheo unilateral intervenido laparoscópicamente y 13 en el grupo control, la potencia del contraste de hipótesis fue del 100% para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre la media de NA plasmática en el grupo de pacientes (46,58) con Pheo y la del grupo de sujetos control (0,84) (ambas transformadas logarítmicamente).
- A manipulación: aceptando un riesgo alfa de 0,05 en un contraste unilateral con 24 sujetos en el grupo de Pheo unilateral intervenido laparoscópicamente y 12 en el grupo control, la potencia del contraste de hipótesis fue del 100% para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre la media de NA plasmática en el grupo de pacientes (145,47) con Pheo y la del grupo de sujetos control (3,11) (ambas transformadas logarítmicamente).

- La inclusión de 35 resecciones en pacientes con Pheo/PG en los estudios de correlación entre concentraciones de CTCs plasmáticas y parámetros continuos hemodinámicos (PAS, PAD, PAM y FC) en el momento de la manipulación periglandular, nos permitió detectar, con una potencia del 80% en un contraste bilateral y un riesgo alfa de 0,05, coeficientes de correlación de *Pearson* de 0,46 o superiores.

Los cálculos de potencia de contrastes y coeficiente de correlación han sido realizados con la calculadora de libre acceso *online* de tamaño muestral GRANMO versión 7.12, *Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, Spain*.

4. Variables de estudio

Las variables a estudio son (**Anexos VI y VII**):

4.1. Variables demográficas

Edad al diagnóstico, sexo, peso, talla, índice de masa Corporal (IMC) (kg/m^2), comorbilidad asociada (hipertensión arterial, alteración del metabolismo de los hidratos de carbono (AMHC), antecedentes de evento cardiovascular (IAM, ACV, colitis isquémica...), antecedentes quirúrgicos (y su relación temporal con la suprarrenalectomía) y presencia de cicatrices abdominales así como historia familiar (síndromes familiares).

Definimos HTA como aquella presión arterial mayor de 140/90 mmHg o la necesidad de tratamiento antihipertensivo.

4.2. Variables preoperatorias

Motivo de diagnóstico del Pheo/PG: por síntomas (denominado Grupo Síntomas), en despistaje de enfermedad familiar (denominado Grupo Screening) o de forma incidental (denominado Grupo Incidental). Se analiza el subgrupo de pacientes que precisaron ingreso en UCI por una "crisis" antes de la intervención quirúrgica (denominado Grupo Ingreso en UCI). Sintomatología al diagnóstico, resultados de estudios analíticos (catecolaminas/metanefrinas urinarias/plasmáticas, AVM, Cromogranina A...). Las catecolaminas en orina de 24 horas se expresan mediante un índice que resulta de dividir el valor obtenido entre el límite superior del rango de la normalidad (CTCS urinarias normalizadas). En cuanto a la información aportada por la TC o RM preoperatoria se recogieron el tamaño tumoral y la localización (suprarrenal o extraadrenal y lateralidad). Realización de ecocardiografía preoperatoria y diagnóstico de hipertrofia moderada-grave. Clasificación del estado físico preoperatorio según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA). Tratamiento preoperatorio si existiese, tipo y duración de PFP (alfabloqueantes \pm betabloqueante \pm CAA vs CCA sin alfabloqueo previo) y la respuesta a la misma así como sueroterapia i.v. (suero salino 0,9%) el día previo.

De cara a los estudios de correlación entre el tamaño del Pheo y los niveles de CTCs, en los casos en los que no se localizó la lesión en TC/RM se asignó un tamaño de 0 cm mientras que en los pacientes con lesiones bilaterales sincrónicas se sumó el tamaño de los Pheos

derecho e izquierdo. En los PGs no se correlaciona el nivel de A ya que en la inmensa mayoría de los casos, y así ocurrió en nuestra serie, es normal. En las lesiones bilaterales el momento neumoperitoneo y manipulación corresponden a la resección de la primera glándula mientras que la extracción corresponde a la segunda glándula. El tamaño se recoge como variable continua y como variable categórica (≥ 3 cm, ≥ 4 cm y ≥ 6 cm) de cara a estudios de correlación y análisis uni/multivariantes de identificación de factores de riesgo de IHD o complicaciones.

En el estudio de correlación entre catecolaminas plasmáticas y variables hemodinámicas perioperatorias, en las lesiones bilaterales se correlacionan los datos analíticos y hemodinámicos de ambas glándulas.

4.3. Variables de la intervención quirúrgica

Tipo de anestesia y monitorización, colocación de catéter arterial, venoso central y epidural, vía de abordaje, necesidad de conversión a cirugía manoasistida o a cirugía abierta, sueroterapia intraoperatoria (volumen de sueros administrados: cristaloides y coloides), pérdidas hemáticas, episodios hiper- o hipotensivos (PAS mínima, PAS máxima, FC máxima y FC mínima), presencia de arritmias u otros eventos adversos, uso intraoperatorio de fármacos para control hemodinámico (vasodilatadores, betabloqueantes, antiarrítmicos y drogas vasoactivas), tiempo quirúrgico (tiempo entre la primera incisión en la piel y el cierre de la última incisión), necesidad de trasfusión y mortalidad intraoperatoria. Se recogen los pacientes que no son extubados en el quirófano e ingresan en reanimación en ventilación mecánica.

En los distintos en los que se extraen las muestras de sangre para estudio de CTCs plasmáticas, se recogieron (**Anexo VII**) la PA y FC para su posterior correlación con los datos analíticos obtenidos de adrenalina y noradrenalina plasmáticas intraoperatorias.

Los eventos hemodinámicos intraoperatorios se clasifican en:

- PAS ≥ 160 mmHg: que se define como pico hipertensivo.
- PAS ≥ 180 mmHg: definido como crisis hipertensiva.
- PAS ≥ 200 mmHg: denominado episodio hipertensivo grave.
- PAS ≤ 90 o PAM ≤ 60 mmHg: hipotensión arterial.
- FC ≥ 100 lpm: taquicardia.
- FC ≤ 50 lpm: bradicardia.

En cada cirugía se recoge específicamente la presencia de eventos HD. De la misma forma se obtiene la PAS, PAD, PAM y FC máxima y mínima así como los valores de catecolaminas plasmáticas e incrementos respecto a valores basales (CTCs plasmáticas e incrementos de CTCs máximos).

Para el análisis del comportamiento de descarga de CTCs una vez seccionada la vena suprarrenal, se estudian los Pheos unilaterales laparoscópicos comparándose los incrementos porcentuales de los niveles de CTCs a los 5 minutos de la sección de la vena con respecto a la “manipulación 2”. En caso de no tener muestra de “manipulación 2” se compara con

“manipulación 1”. De la misma forma, para valorar la posible secreción de CTCs una vez seccionada la vena, se comparan los incrementos porcentuales de CTCs tras la extracción glandular en relación con los niveles de CTCs obtenidos tras la sección venosa. En ambas comparaciones referidas se analizan por separado los pacientes que presentan un incremento en los niveles de CTCs y los pacientes que han presentado un descenso de los mismos. Posteriormente se analiza si globalmente los niveles de CTCs aumentan o disminuyen tras la sección venosa y tras la extracción.

En los pacientes con lesiones bilaterales el tiempo quirúrgico y las pérdidas hemáticas se recogieron de forma separada según lateralidad. De cara a los estudios de correlación de CTCs urinarias, CTCs plasmáticas y tamaño de la lesión en los casos de bilateralidad se suman los tamaños de las lesiones derecha e izquierda. De la misma forma de cara al análisis univariante de IHD se suman los tiempos en las cirugías bilaterales sincrónicas.

Los pacientes que han recibido durante la cirugía una combinación de fentanilo (inducción) y remifentanilo (mantenimiento), de cara al análisis se incluyen en el grupo de remifentanilo, dada una posible mayor estabilidad HD debido al empleo de este fármaco en perfusión continua. Dado que un aumento rápido de las concentraciones de desflurano pueden condicionar una descarga adrenérgica (154), se analiza el tipo de gas halogenado empleado. Se analiza si el catéter epidural influye en la hemodinamia ya que produce bloqueo simpático y consecuentemente una vasodilatación y disminución de resistencias periféricas.

De la misma forma se recogen aquellos pacientes que cumplen criterios de IHD definido como $PAS \geq 160$ mmHg + $PAM \leq 60$ mmHg o necesidad de aminos intra o postoperatorias en el mismo procedimiento quirúrgico.

Dado que un aumento rápido de las concentraciones de desflurano pueden condicionar una descarga adrenérgica (154), se analiza el tipo de gas halogenado empleado.

El tratamiento intraoperatorio recibido para control de crisis hipertensivas y/o taquiarritmias se clasifica en tres grupos:

- Vasodilatadores (VD): nitroprusiato, nicardipino y/o urapidilo.
- Betabloqueantes (BB): esmolol, atenolol y/o labetalol.
- Antiarrítmicos (AA): sulfato de magnesio y lidocaína.

Según la medicación intraoperatoria recibida para control HD los pacientes se han clasificado en dos grupos según hayan recibido tratamiento con ≤ 1 ó ≥ 2 grupos de los fármacos descritos (VD y/o BB y/o AA). De la misma forma, como medida indirecta de mayor incidencia de eventos hemodinámicos hipertensivos/taquiarritmias se recogen aquellos pacientes que precisan tratamiento VD y BB durante la misma intervención quirúrgica.

El tratamiento con bolos de vasopresores tras la inducción anestésica o en relación con bolos de bupivacaína por el catéter epidural se recogen de forma independiente a cuando se indican en relación con la sección venosa o la resección glandular. La necesidad de aminos se clasifica según su inicio es intra o p.o.

De cara al análisis de IHD perioperatorio, cualquier condición médica y/o quirúrgica que condicione la estabilidad hemodinámica son excluidas, lo que incluye enfermedades cardiovasculares graves preexistentes (fallo cardíaco y arritmias), sangrado masivo (> 2.000 ml) que condicione shock hipovolémico así como procedimientos asociados agresivos o extensos.

4.4. Variables postoperatorias – complicaciones

Profilaxis TVP. Estancia en Sala de Reanimación/UCI, estancia hospitalaria global y estancia hospitalaria p.o.

Se recoge la existencia de complicaciones p.o. (cualquier evento adverso que ocurre en los 30 días tras la intervención), tanto médicas como quirúrgicas, según la Clasificación de Clavien-Dindo (155) (**Tabla 3**). Específicamente se recoge cualquier evento cardiovascular (IAM, ACV, evento isquémico, etc.) o hipoglucemia p.o., así como la necesidad de aminos (morbilidad específica de Pheo/PGs).

Tabla 3. Clasificación de complicaciones según Clavien-Dindo (155).

Grado	Definición
I	Cualquier desviación de un curso postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas. Sí se permite tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Incluye infecciones de herida quirúrgica drenadas a pie de cama.
II	Tratamiento farmacológico con fármacos distintos de los permitidos para complicaciones de grado I (incluye nutrición parenteral total y transfusiones).
III	Precisa intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
- IIIa	- Sin anestesia general.
- IIIb	- Con anestesia general.
IV	Complicaciones que implican un riesgo vital para el paciente (incluyen complicaciones del Sistema Nervioso Central ^a) y requieren manejo de unidad de cuidados intensivos.
- IVa	- Disfunción de un órgano (incluida diálisis).
- IVb	- Disfunción multiorgánica.
V	Defunción del paciente.
Sufijo “d”	Si el paciente sufre una complicación en el momento del alta, se añade el sufijo “d” (por discapacidad) al grado de la complicación. Este sufijo indica la necesidad de un seguimiento para evaluar de forma completa la complicación.

^a Hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia subaracnoidea, excluyendo ataques isquémicos transitorios.

Se define hipoglucemia como glucemia capilar < 55 mg/dl o indicación de tratamiento con sueros glucosados hipertónicos (según práctica habitual, en la sala de reanimación postquirúrgica, la enfermera notifica al anestesista responsable glucemias capilares < de 75 mg/dl).

Se define intubación prolongada como la imposibilidad de extubación en las primeras 24 horas p.o. o la necesidad de reintubación y ventilación mecánica en un paciente previamente extubado durante más de 15 minutos.

Se define morbilidad a nivel del sistema nervioso central como cualquier déficit neurológico de origen central documentado independientemente de que sea transitorio o permanente. Se excluyen las lesiones nerviosas periféricas.

Se define fallo renal como una creatinina $\geq 2,0$ mg/dl en un paciente con una creatinina basal $< 2,0$ mg/dl o un incremento $\geq 50\%$ respecto a la creatinina p.o. en pacientes con valores patológicos preoperatorios o la necesidad de diálisis en pacientes con una función renal adecuada de forma preoperatoria.

Se define mortalidad como cualquier muerte intraoperatoria o en los primeros 30 días postoperatorios.

4.5. Variables anatomopatológicas

Se recogen del informe anatomopatológico: diagnóstico histopatológico (Pheo, PG, hiperplasia médula suprarrenal), tamaño y peso de la pieza y presencia en la misma de:

- Disrupción capsular o fragmentación de la pieza.
- Invasión vascular, capsular o de estructuras adyacentes o metástasis.
- Hemorragia, necrosis o degeneración quística del parénquima.

4.6. Variables del seguimiento

Se recogen los datos referentes al seguimiento clínico del paciente, como aparición de recidiva tumoral (fecha y localización), *exitus* (fecha y causa), estado al final de seguimiento (perdido / vivo sin enfermedad / vivo con enfermedad / muerto sin enfermedad / muerto con enfermedad) y supervivencia global y libre de enfermedad.

Se define recurrencia como cualquier tumor detectable en el lecho quirúrgico tras al menos seis meses de la intervención inicial.

5. Análisis estadístico

Los datos obtenidos de las muestras de sangre extraídas y variables HD recogidas, así como el resto de variables definidas fueron introducidos en una base de datos y el análisis de los mismos se realizó con el paquete estadístico SPSS 23.0.

5.1. Estadística descriptiva

Las variables cuantitativas que siguen una distribución normal se presentan como media, desviación típica e intervalo de confianza según se indique a lo largo del texto. En aquellas variables que no sigan una distribución gaussiana se emplea la mediana en lugar de la

media como medida de tendencia central y el rango intercuartílico como medida de dispersión. Las variables cualitativas se definen por el número de casos y el porcentaje.

5.2. Estadística inferencial

Siempre que fue posible se utilizaron para la comparación de variables continuas métodos paramétricos previa comprobación de la normalidad de las mismas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y representación gráfica. En aquellos casos en los que fue necesario se procedió a la transformación logarítmica o en 2 pasos según el método de *Templeton* de las variables para conseguir su normalidad. En aquellos casos en los que no se alcanzó la normalidad en la distribución se utilizaron pruebas no paramétricas. Acorde a estos preceptos, la comparación de medias entre grupos independientes se realiza mediante la prueba *t* de *Student*, análisis de la varianza (ANOVA), la prueba U de *Mann-Whitney* o la prueba de *Kruskal-Wallis* según fuera necesario. Los cambios en los parámetros hemodinámicos y concentraciones plasmáticas de CTCs en función del tiempo quirúrgico (efecto intrasujetos) y el grupo comparador (efecto inter-sujetos) se han analizado mediante modelos generales lineales para medidas repetidas. Se utilizó la prueba de Mauchly para determinar la esfericidad de la variable (normalidad multivariante) y se aplicó la corrección epsilon de *Greenhouse-Geisser* en caso de heterogeneidad de las varianzas significativa para reducir la posibilidad de errores tipo I. El análisis de diferencias post-hoc entre grupos se ha realizado mediante la corrección de *Bonferroni* para comparaciones múltiples. La asociación entre variables cuantitativas normales se ha realizado mediante el análisis de correlación de *Pearson*, mientras que en aquellas que no siguen una distribución gaussiana se ha utilizado la prueba de *Spearman*.

La comparación de variables discretas entre grupos independientes se realiza mediante la prueba de χ^2 o prueba exacta de *Fisher*. Para determinar los factores predictivos de IHD o complicaciones p.o. se han utilizado modelos de regresión binaria logística incluyendo un máximo de 3 variables independientes entre aquellas con una $P < 0,10$ significativas en los análisis univariante y en función de nuestro tamaño muestral y mediante un método de tanto de introducción de todas las variables como de exclusión por pasos (hacia atrás de Wald), que mantiene en el modelo sólo aquellas variables con un valor $P < 0,10$ ajustado por el resto de variables incluidas. Finalmente, en aquellas variables retenidas en los diferentes modelos como determinantes de inestabilidad HD o de complicaciones p.o. se calcularon los puntos de corte de sensibilidad (S) y especificidad (E) óptima para el diagnóstico de la misma mediante análisis de curvas ROC en el caso de las variables continuas, y la magnitud de la asociación mediante el cálculo de la odds ratio y su IC95% siguiendo el método de puntuación de Wilson sin corrección de la continuidad para las variables dicotómicas. Los cálculos estadísticos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS 15.0 y se consideró como significativo un valor $P < 0,05$.

6. Aspectos éticos y legales

6.1. Declaración de cumplimiento, cumplimiento de los requisitos éticos y regulatorios

Este estudio se realiza con arreglo al protocolo, a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki (Fortaleza, Brasil 2013) y Declaración de Taipei 2017 de la Asociación Médica Mundial (<http://www.wma.net/es/30publications/10policies/d1/index.html>), a las directrices de buenas prácticas clínicas (BPC) del Comité Internacional de Armonización y a la ley de Investigación Biomédica (14/2007, de 3 de julio).

El protocolo del estudio, la información para el paciente y el CI, la información disponible sobre seguridad, los procedimientos de reclutamiento de pacientes, y los documentos que demuestran la cualificación del investigador fueron remitidos al Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario de La Princesa procediéndose a su revisión y aprobación con arreglo a las normativas locales (**Anexo VIII**). Las modificaciones de la realización del estudio o de los análisis previstos se documentarán en una enmienda de protocolo y/o del plan de análisis estadístico.

6.2. Confidencialidad de los pacientes

Los investigadores han preservado la confidencialidad de todos los pacientes que participaron en el estudio, con arreglo a las directrices de BPC, Declaración de Helsinki y a la legislación local (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal).

La información obtenida y difundida por la puesta en marcha del presente estudio es considerada confidencial y deberá ser tratada en todo momento como tal. Los pacientes del estudio se identificaron con un código numérico tanto en el cuaderno de recogida de datos (CRD) en papel como en una base informatizada. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estaban relacionados con el estudio fueron objeto de comprobación. Esta comprobación se hizo en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los pacientes participantes en el estudio. Los datos recogidos para el estudio fueron identificados mediante un código y sólo el Investigador Principal/Colaboradores podían relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica.

El tratamiento de los datos se realizó con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y se comunicó a los pacientes que podían ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos, para lo que debían dirigirse al médico responsable del estudio. Tanto los investigadores responsables del estudio, como un representante de las Autoridades Sanitarias y el Comité Ético de Investigación (CEI) del Hospital Universitario La Princesa han tenido acceso a la información registrada a lo largo del estudio. En la publicación de los resultados del estudio no se revelará la identidad de los participantes.

6.3. Consentimiento Informado

Todos los pacientes participan de forma informada y voluntaria, sabiendo que los resultados de las analíticas no influyen en la toma de decisiones clínicas ni aportan beneficio alguno al paciente.

Previamente a la participación de un paciente en el estudio, el Investigador obtuvo su libre consentimiento por escrito, tras una explicación suficiente de los objetivos, los métodos, los beneficios esperados y los posibles riesgos del estudio, antes del inicio de cualquier procedimiento de selección descrito en el protocolo. Se facilitó a los pacientes la oportunidad de realizar preguntas y recibir respuestas satisfactorias a sus cuestiones y tuvieron tiempo suficiente para decidir si participan o no en el estudio.

En la obtención y documentación del CI, el Investigador cumplió los requisitos de regulación aplicables, y respetó las directrices de BPC y los principios éticos en la Declaración de Helsinki. Hasta la aprobación de este estudio por el CEI del Hospital Universitario de La Princesa, el paciente autorizó la extracción y procesamiento de muestras, recogida de datos y el procedimiento quirúrgico habitual en el CI quirúrgico emitido por la Asociación Española de Cirujanos y aprobado en el Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario de La Princesa (**Anexos III ó IV**). En el apartado ¿DESEA REALIZAR ALGUNA MANIFESTACIÓN EN RELACIÓN CON LA INTERVENCIÓN? el paciente manifestó y firmó su autorización para participar en el estudio. Una vez que el estudio fue aprobado en el CEI se entregaron al paciente la hoja de información al paciente y CI (**Anexo I ó II**) para su firma.

El CI se documentó en los registros médicos del paciente. Firmaron y fecharon personalmente el CI el paciente y el médico (Investigador Principal o colaboradores) que llevaron a cabo la entrevista de CI. El CI original firmado se ha conservado con arreglo a las normativas de la institución, y se entregó una copia del mismo firmado al paciente. La fecha de otorgamiento de CI se registró también en el CRD.

El paciente fue libre de retirar su consentimiento, y por tanto retirarse del estudio por cualquier razón y en cualquier momento sin necesidad alguna de justificación y sin que ello le supusiera ninguna penalización o perjuicio.

6.4. Compensación a los sujetos

No existe subvención económica pública ni privada para este estudio. No se contempló compensación económica por las molestias ocasionadas a los pacientes que completaron el estudio.

6.5. Difusión de resultados

El investigador se ha comprometido a publicar los resultados derivados del presente estudio, independientemente de los resultados y conclusiones del mismo, y a respetar siempre la confidencialidad de la identidad de los sujetos participantes.

IV. RESULTADOS

1. Análisis descriptivo y comparación de casos controles

1.1. Pacientes estudiados

Se han estudiado 31 pacientes intervenidos de Pheo/PG de forma consecutiva entre febrero de 1998 y diciembre de 2016 (**Figura 3**). En este tiempo se han resecado 35 Pheos y 2 PGs en 34 cirugías (de los Pheos cinco casos han sido bilaterales con tres casos intervenidos de forma sincrónica y dos de forma metacrónica, incluyéndose estos últimos en el grupo de Pheos unilaterales laparoscópicos). Uno de los pacientes con Pheo bilateral metacrónico ha sido intervenido en una tercera cirugía de un PG interaortocavo (**Tabla 4**). Se han estudiado 13 controles (pacientes intervenidos de cirugía suprarrenal distinta a Pheo) intervenidos todos ellos mediante abordaje laparoscópico unilateral. Uno de los controles había sido diagnosticado preoperatoriamente de Pheo (clínica compatible, metanefrinas en orina 2.074 $\mu\text{g}/24$ horas ($N < 1000$), elevación de AVM en tres determinaciones con NA, A y Dopa en orina de 24 h normales; TC con lesión inespecífica, RM compatible con adenoma típico y no captante en gammagrafía) resultando ser un falso positivo al ser el estudio anatomopatológico informado como adenoma cortical, por lo que ha sido incluido en el grupo control. Los otros 12 controles fueron intervenidos con diagnóstico de: 5 HAP, 2 lesiones metastásicas, un síndrome de Cushing, una lesión productora de andrógenos y tres incidentalomas ≥ 4 cm que no cumplían criterios de adenomas típicos (uno sin poder descartar malignidad, otro con antecedentes de carcinoma colo-rectal y crecimiento progresivo, y la tercera lesión quística con crecimiento progresivo).

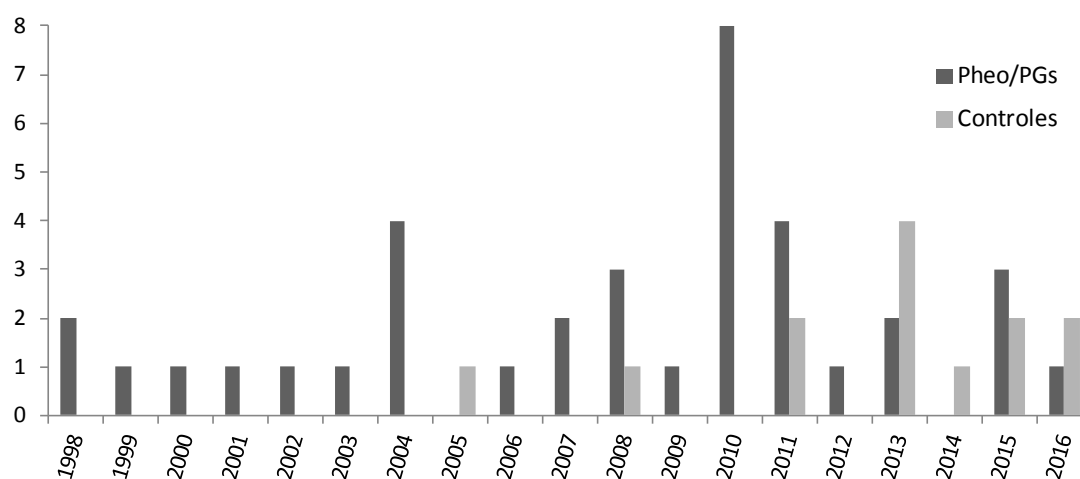


Figura 3. Casos y controles intervenidos/año.

IV. Resultados

Tabla 4. Resumen de Pheo/PGs intervenidos, cirugías realizadas y lesiones reseçadas.

	n
Pacientes intervenidos	31
Cirugías realizadas	34
Pheo unilateral abierto	3
Pheo unilateral laparoscópico ^a	26
Pheo bilateral sincrónico laparoscópico	3
PG IAC	2
Pheo/PGs reseçados	37

Pheo: feocromocitoma; PG: paraganglioma; IAC: interaortocava.

^a incluyen 2 Pheos bilaterales metacrónicos intervenidos en cuatro cirugías.

Las características basales de los pacientes intervenidos tanto en el grupo de pacientes con tumores cromafines como en el grupo control se muestran en la **Tabla 5 y Anexos 10 y 11**.

Tabla 5. Datos demográficos, antecedentes personales y valoración preanestésica de los pacientes intervenidos. Localización y tamaño de las lesiones reseçadas.

	Pheo/PGs	CONTROLES	P
n	31 pacientes/34 cirugías 37 lesiones	13 pacientes/13 cirugías 13 lesiones	
Sexo			
- mujeres	15 (48)	10 (77)	0,081
- hombres	16 (52)	3 (23)	
Edad (años)	50 ± 16	54 ± 18	0,522
IMC (Kg/m ²)	25,2 ± 4,2	27,0 ± 3,6	0,175
HTA	12 (35)	10 (77)	0,011
Tratamiento HTA	9 (27)	10 (77)	0,002
AMHC	12 (35)	4 (31)	1,000
Tratamiento AMHC	7 (58)	2 (50)	1,000
ECV	7 (21)	1 (8)	0,413
ASA			
1	0 (0%)	1 (8%)	-
2	16 (47%)	9 (69%)	
3	17 (50%)	3 (23%)	
4	1 (3%)	0 (0%)	
Localización			
- derecha	13 (38)	4 (31)	-
- izquierda	16 (47)	9 (69)	
- bilateral sincrónica	3 (9)	0 (0)	
- IAC	2 (6)	-	
Tamaño TC/RM (cm)	4,5 ± 3,0	3,1 ± 2,0	0,127
Rango tamaño (cm)	0,0-13,0	0,9-7,0	

Los datos se presentan como media ± DS o números crudos (porcentaje) según la naturaleza de las variables. IMC: índice de masa corporal; IAC: interaortocava, HTA: hipertensión arterial; AMHC: alteración de metabolismo de hidrocarburos; ECV: evento cardiovascular; TC: tomografía computarizada; RM: resonancia magnética; ns: no significativo.

Se han reseçado 13 Pheos derechos, 16 Pheos izquierdos, 3 Pheos bilaterales sincrónicos y 2 PGs interaortocavas. En el grupo control se han intervenido 4 (31%) lesiones

IV. Resultados

derechas y 9 (69%) izquierdas. Destacar como al diagnóstico la prevalencia de HTA como el porcentaje de pacientes con tratamiento antihipertensivo fue superior en el grupo control que en el grupo de pacientes. Tres de los casos estaban siendo tratados, sin aparentes efectos secundarios, con un betabloqueante (dos con propranolol y uno con atenolol) siendo suspendidos inmediatamente. En cuanto al tratamiento de la AMHC, 7 de los casos recibían tratamiento médico en el momento del diagnóstico (6 con ADO y uno con insulina) al igual que dos de los controles (ambos con ADO) (**Tabla 5**). En relación a los 7 pacientes con ECV del grupo Pheo/PGs, cinco tenían antecedentes de IAM (tres de ellos con coronarias normales), una paciente con ACV (y colitis isquémica) y un paciente con un accidente isquémico transitorio. En el grupo control únicamente un paciente presentaba antecedentes de ECV (síndrome coronario agudo). Los motivos para que tres pacientes precisaran ingreso en UCI (Grupo Ingreso en UCI) antes de la intervención quirúrgica fueron: un síndrome coronario agudo, un fallo multiorgánico y una hipotensión más insuficiencia respiratoria aguda durante la PFP previa a la cirugía.

Tabla 6. Cirugías/procedimientos en los de cinco años previos a la resección del Pheo/PG.

	Cirugía/procedimiento	Tiempo (años)^a
<i>Cirugía mayor</i>	Sigmoidectomía urg ^b /RTU	4/2
	2 Histerectomías	4
	Linfadenectomía cervical ^b	1
	Hemitiroidectomía	2
	Prostatectomía radical lap	3
	Pheo laparoscópico	3
<i>Cirugía menor</i>	Resección de neurofibroma	3
	Biopsia de arteria temporal	0,25
	Cataratas	2
	Resección cordales (x4)	4
	Colocación tubo de tórax	0,25
	Túnel carpiano	4
	Timpanoplastia	4
	Hernioplastia inguinal bilateral	4
	Oftalmopatía, lesión palpebral	4
<i>Varios</i>	PAAF adenopatía laterocervical	3
	PAAF tiroidea	0,25
	Colonoscopia	0,25
	Broncoscopia	4

urg: urgente; RTU: resección trasuretral de próstata.

^a Tiempo en relación con la cirugía del Pheo/PG. ^b Estudio hormonal negativo.

Como antecedentes quirúrgicos en los cinco años anteriores de la cirugía del Pheo/PG se han realizado las cirugías, mayores y menores, o los procedimientos invasivos descritos en la **Tabla 6**. De las 29 cirugías de Pheo realizadas por laparoscopia, 11 presentaban cicatrices abdominales: 6 laparotomías medias (1 diverticulitis con peritonitis, 1 Hirschprung y 2 histerectomías, 1 miomectomía y una cesárea), 2 *McBurney* por apendicitis, 1 prostatectomía laparoscópica y dos suprarrenalectomías contralaterales laparoscópicas por Pheos (una de ellas convertida a lumbotomía).

IV. Resultados

A dos pacientes intervenidos de Pheo se les realizó PAAF suprarrenal previa a la cirugía. A uno de ellos cuatro años antes del diagnóstico por lesión de 5 cm con estudio bioquímico negativo; al otro ante una lesión de 10 cm sospechosa de metástasis, sin haber realizado estudio funcional. Ambas punciones se realizaron sin PFP y sin incidencias. El informe de la PAAF no fue concluyente en ninguno de los dos casos. En ningún caso los pacientes refirieron complicaciones o sintomatología compatible con crisis catecolaminérgica en relación con dichas cirugías o procedimientos invasivos.

Al 100% de los Pheo/PGs se ha determinado niveles de A y NA en orina de 24h, mientras que Dopa únicamente a 14 (41%), ya que no se solicitaron de forma sistemática hasta el año 2010. Se han determinado niveles de AVM en cuatro pacientes y de Cromogranina A en dos. Se realizó determinación de CTCs plasmáticas en cuatro pacientes, metanefrinas urinarias en seis pacientes y metanefrinas plasmáticas en uno, por lo que estos datos no son objeto de análisis.

En la valoración de resultado de CTCs en orina de 24 horas comentar que:

- En un paciente con alta secreción noradrenérgica no se obtuvieron los resultados de A.
- En el grupo de pacientes, hay dos Pheos (diagnosticados en contexto de despistaje de síndromes familiares) y un PG con valores normales de CTCs. Además hay 5 pacientes con NA y 4 con A dentro de límites de la normalidad (uno de ellos el segundo PG).
- No se han identificado pacientes con un perfil de secreción predominantemente dopaminérgica que nos hayan hecho sospechar malignidad.

En cuanto a las pruebas de imagen (**Figura 4**) realizadas en los casos de Pheo/PGs, al 79% (n = 27) de los pacientes se les realizó un TC y a un 68% (n = 23) una RM, realizando una única prueba (TC o RM) en el 53% de los Pheo/PGs (11 TC y 7 RM). La ^{123/131}MIBG se realizó en el 85% (n = 29) de los pacientes (con técnica SPECT-CT en las siete últimas), siendo negativo el resultado en 5 pacientes (17%) (3 Pheos y un PG diagnosticados en despistaje de enfermedad familiar y un Pheo diagnosticado incidentalmente). Todas las lesiones de los pacientes intervenidos de Pheo/PG han sido localizadas de forma preoperatoria. No ha habido sospechas radiológicas de malignidad. No se ha realizado ninguna prueba de supresión con clonidina. A los controles, se les ha realizado un TC y RM en el 100% (n = 13) y 62% (n = 8), respectivamente.

IV. Resultados

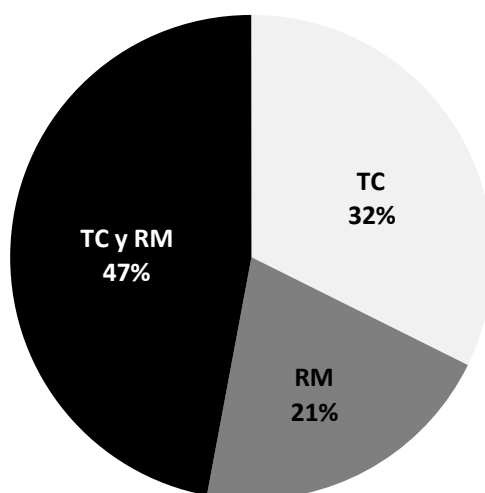


Figura 4. Pruebas de localización realizadas en Pheo/PGs.

El tamaño de los Pheos/PGs en las pruebas realizadas fue mayor que en los controles aunque la diferencia no es significativa (**Tabla 5**). Los Pheos derechos presentaron un tamaño medio de $5,3 \pm 3,1$ cm y aquellos de localización izquierda de $4,0 \pm 3,1$ ($P = 0,224$).

El tamaño de los Pheos unilaterales ($n = 29$) intervenidos fue de $4,7 \pm 3,3$ cm frente a los controles que medían $3,1 \pm 2,0$ cm ($P = 0,115$). De los Pheos unilaterales, el tamaño medio preoperatorio de las lesiones derechas fue de $5,7 \pm 3,2$ cm, mientras que las izquierdas presentaron un tamaño de $3,2 \pm 3,3$ cm ($P = 0,166$). El tamaño de las lesiones bilaterales diagnosticadas sincrónicamente fue de 2,6/3,0, 6,5/6,5 y 1,8/3,1 cm, (Dcha/Izda) respectivamente. Los PGs presentaron un tamaño de 3,0 y 4,2 cm.

En relación a los estudios genéticos de síndromes familiares:

- Al diagnóstico de Pheo/PG, 8 casos eran síndromes familiares conocidos (4 de reciente diagnóstico): 7 NEM 2A y 1 NF tipo 1 (este último cumplía criterios clínicos de NF tipo 1 aunque el estudio genético resultó negativo).
- Seis de los casos fueron confirmados genéticamente una vez diagnosticados e intervenidos del Pheo/PG en nuestro hospital (3 NEM 2A, 2 NF tipo 1 y 1 NEM 2B).
- El estudio genético ha sido negativo en 7 (23%) casos y no se ha realizado en 11 (35%) de los casos y en ninguno de los 13 controles (**Figuras 5 y 6**).

IV. Resultados



Figura 5. Proporción de estudios genéticos positivos, negativos y no realizados.

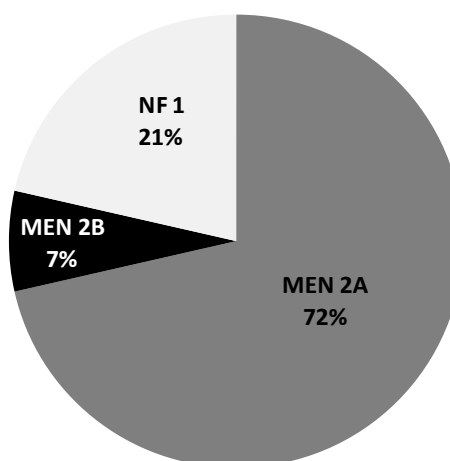


Figura 6. Síndromes hereditarios intervenidos en la serie del HUP.

El diagnóstico de Pheo/PG se realizó tras estudio bioquímico dirigido al presentar síntomas el paciente en el 27% ($n = 9$) de casos (**Grupo Síntomas**), por despistaje en síndromes familiares en el 32% ($n = 11$) (**Grupo Screening**) y de forma incidental, tras estudio bioquímico de incidentalomas suprarrenales, en el 41% ($n = 14$) (**Grupo Incidental**) (**Figura 7**). De los pacientes afectos de síndromes familiares, un paciente NEM 2A fue diagnosticado por presentar síntomas mientras que un paciente NEM 2B y otro con NF tipo 1 (Pheo bilateral) se diagnosticaron incidentalmente. El resto de lesiones en pacientes con síndromes familiares han sido diagnosticadas por despistaje de enfermedad familiar.

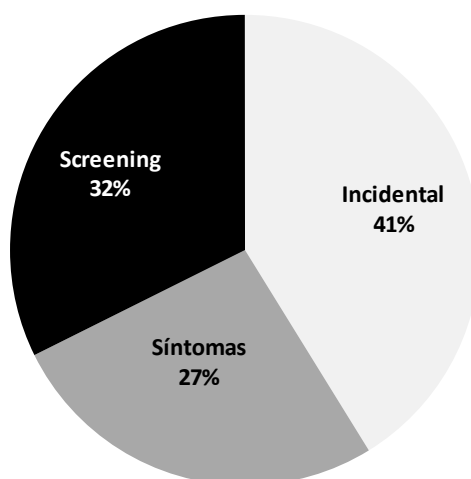


Figura 7. Motivo de diagnóstico: síntomas vs hallazgo incidental vs screening.

Los pacientes del grupo incidental, el más numeroso, presenta los niveles de A y NA en orina más elevados. La diferencia en los niveles de NA en orina del Grupo incidental con respecto al Grupo Screening es significativa ($P = 0,004$), aunque no existen diferencias con los valores del Grupo Síntomas. Las lesiones del Grupo Screening presentan un tamaño significativamente menor ($P = 0,001$) que las del Grupo Síntomas y/o el Grupo Incidental (entre

las que no hay diferencias). En relación a la edad de diagnóstico, los pacientes del Grupo Screening son más jóvenes al diagnóstico que los del Grupo Incidental (**Tabla 7**).

Tabla 7. Datos clínicos y demográficos de los Pheo/PGs según forma de diagnóstico.

	Todos	Grupo Incidental	Grupo Screening	Grupo Síntomas	P
n	34 (100) ^a	14 (41)	11 (32)	9 (27)	
Mujeres	17	8 (24)	5 (15)	4 (12)	-
Hombres	17	6 (17)	6 (17)	5 (15)	
Edad, años	50 ± 16	54 ± 19	46 ± 15	50 ± 8	0,532
Tamaño ^b, cm	4,9 ± 3,4	5,3 ± 2,8	2,3 ± 2,0*	7,5 ± 3,5	0,001
Lateralidad					
Derecho	13 (38)	4 (12)	3 (9)	6 (18)	-
Izquierdo	16 (47)	8 (24)	6 (18)	2 (6)	
Bilateral	3 (9)	2 (6)	1 (3)	0 (0)	
PG IAC	2 (6)	0 (0)	1 (3)	1 (3)	
NA orina ^c	4,0 ± 4,7	5,7 ± 5,4*	1,5 ± 1,0	4,6 ± 5,4	0,004
A orina ^c	5,9 ± 6,2	7,5 ± 7,2	2,5 ± 3,5	7,3 ± 5,8	0,115

^a Una mujer ha sido operada tres veces y un hombre dos veces. ^b Tamaño en TC o RM. En lesiones bilaterales se suma el tamaño de ambas lesiones; ^c Valores normalizados en orina de 24 horas al diagnóstico; * Significación explicada en el texto.

En los Pheo/PGs se han realizado 25 ecocardiografías objetivando dos pacientes con foramen oval permeable, 3 hipertrofias ventriculares izquierdas leves (una con fracción de eyección del 54% y otra del 61%) y otra 3 hipertrofias ventriculares moderadas (las tres con fracción de eyección normal). Un paciente que precisó ingreso en UCI previo a la cirugía presentaba en la ecocardiografía una función sistólica globalmente deprimida y una fracción de eyección del 40%. En el grupo control se han realizado 4 ecocardiografías objetivándose un paciente con hipertrofia ventricular izquierda leve y otro con hipoquinesia postinfarto con disfunción diastólica y FE del 45%.

1.2. Preparación farmacológica preoperatoria

Todos los pacientes intervenidos de Pheo/PGs fueron diagnosticados de forma preoperatoria y recibieron PFP controlada por el Servicio de Endocrinología del HUP de cara a la resección quirúrgica incluidos los casos de Pheos/PGs normotensos y/o no secretores.

Han recibido PFP con alfabloqueantes de forma preoperatoria 28 pacientes (82%); a excepción de un paciente preparado con DXZ (6 mg/12h), el resto han sido preparados con FNX con una dosis media de 76 ± 64 mg/día y un rango de 20-300 mg/día. De los 28 pacientes alfabloqueados, a 26 se les ha asociado un betabloqueante, en 24 casos propranolol (con una dosis media de 53 ± 21 mg/24h y un rango de 20-80 mg/día) y en dos atenolol (50 y 100 mg/24h). De los 26 pacientes alfa y betabloqueados 12 precisaron además tratamiento con CCA: 11 con nifedipino (a una dosis media de 63 ± 45 mg/día con un rango de 30-180 mg/día) y uno con amlodipino 5 mg/día. Se han preparado exclusivamente con CCA 5 Pheos y un PG (18%), (cinco pacientes con amlodipino 5-10 mg/12 y uno con verapamilo 120 mg/12h). No se ha empleado la metirosina en la PFP de ningún paciente de nuestra serie. Estos datos se resumen en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Tipo de PFP en Pheo/PG.

Tipo PFP	Pacientes (n)
Alfa-bloq	2
Alfa-bloq + BB	14
Alfa-bloq + BB + CCA	12
CCA	6
Pacientes sin PFP	0

PFP: preparación farmacológica preoperatoria; Alfa-bloq: alfa bloqueantes;
BB: betabloqueantes; CCA: calcioantagonistas.

También se realizó PFP en uno de los controles (FNX 30 mg/8h, atenolol 50 mg/24h y verapamilo 240 mg/24h) al tratarse de un falso positivo en pruebas diagnósticas preoperatorias al presentar como diagnóstico anatomopatológico definitivo el de adenoma cortical.

La preparación con alfabloqueantes se inició 16 ± 8 (6-46) días antes de la cirugía. La PFP exclusivamente con CCA se ha realizado al menos durante 4 días [10 ± 7 (4-21) días]. Se ha realizado de forma ambulatorio únicamente en 3 casos preparados con alfabloqueantes y en cinco casos con tratamiento exclusivo de CCA.

En la **Tabla 9** se muestran las diferencias entre el tiempo de ingreso preoperatorio entre los pacientes preparados estando ingresados y de forma ambulatorio, así como el tiempo de preparación preoperatoria.

Tabla 9. Preparación farmacológica preoperatoria.

PFP Pheo/PGs	INGRESADOS n = 26	AMBULANTES n = 8	P
Estancia PREOP media	18 ± 9	2 ± 1	< 0,001
Tiempo de PFP	15 ± 6	16 ± 14	0,884

PFP: preparación farmacológica preoperatoria; PREOP: preoperatoria.

Todos los pacientes han sido estimulados a tomar una dieta suplementada en sal y a hiperhidratarse v.o. En 22 de las 34 cirugías realizadas (65%) se les pautó a los pacientes sueroterapia i.v. (1.000-1.500 cc de suero salino 0,9%) al menos durante las doce horas previas a la intervención.

1.3. Técnica anestésica

Los pacientes fueron tratados por el mismo equipo anestésico a lo largo de todo el periodo de recogida de datos. Todas las cirugías se han realizado bajo anestesia general e intubación endotraqueal.

1.3.1. Monitorización intraoperatoria, catéter epidural

Al 100% de los casos y controles se les ha realizado monitorización invasiva de PA. A los pacientes diagnosticados de Pheo/PG se les colocó el catéter arterial previo a la inducción anestésica, mientras que a los controles se les colocó una vez intubados. El catéter venoso central se colocó más frecuentemente en los Pheo/PGs que en los controles (**Tabla 10**). Se han colocado un catéter de Swan-Ganz y dos sistemas PiCCO® (PULSION Medical Systems AG,

Munich, Germany) previamente a la cirugía (y otro una vez finalizada la misma antes de pasar a la sala de Reanimación). El catéter epidural se colocó en el 46% de Pheo/PGs: en las cinco cirugías abiertas de Pheo/PG (los tres primeros Pheos de la serie y en los dos PGs) y en 10 Pheos intervenidos laparoscópicamente siendo 9 unilaterales y uno bilateral) así como en el 54% de los controles (**Tabla 10**).

Tabla 10. Colocación de catéteres: arterial, venoso central y epidural.

Catéter	Pheo/PGs n = 33	Controles n = 13	P
Arterial, n (%)	33 (100)	13 (100)	1,000
Venoso central, n (%)	31 (94)	2 (15)	< 0,001
Epidural, n (%)	15 (46)	7 (54)	0,608

1.3.2. Inducción anestésica y mantenimiento

Los fármacos empleados en la inducción anestésica y en el mantenimiento de la misma se reflejan en la **Tabla 11** (n) y en la **Figura 8** (%). En un Pheo y en un paciente control los datos de los fármacos anestésicos empleados, así como los de control HD intraoperatorio, no eran valorables, por lo que dichos pacientes se excluyen de los análisis efectuados al respecto.

Tabla 11. Número de fármacos anestésicos.

	Pheo/PGs n = 33	CONTROLES n = 12	P
Premedicación (MDZ)	26	5	0,029
Gas			
Sevoflurano	22	6	0,325
Desflurano	11	6	
Hipnótico			-
Propofol ^a	26	11	
Etomidato ^b	2	-	
Combinación ^{a + b}	2	-	
Pentotal	3	-	
Inhalatoria	-	1	
Analgésico			0,015
Fentanilo ^c	14	10	
Remifentanilo ^d	6	-	
Combinación ^{c + d}	13	2	
Relajante muscular			-
Cisatracurio ^e	21	4	
Rocuronio ^f	10	8	
Combinación ^{e + f}	2	-	

MDZ: midazolam.

^{c + d} se agrupa en d para el estudio estadístico.

IV. Resultados

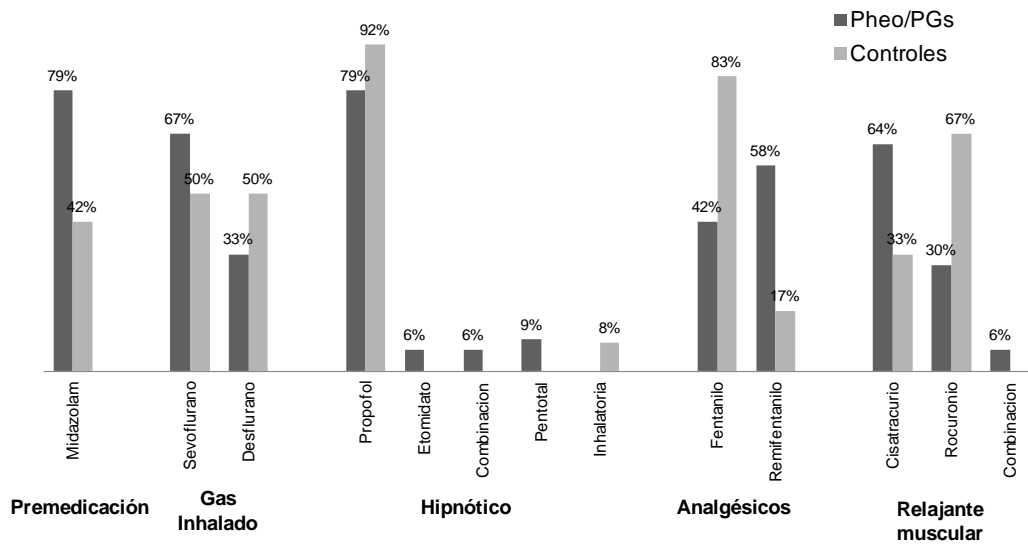


Figura 8. Relación porcentual de fármacos anestésicos administrados.

1.3.3. Control hemodinámico intraoperatorio

En cuanto al control de PA intraoperatoria sólo 8 (24%) Pheo/PGs no han precisado tratamiento vasodilatador. El VD más utilizado ha sido el Urapidil, empleado en 14 (42%) intervenciones (en seis de ellas en combinación con otros fármacos: 4 nitroprusiato, 1 nitroglicerina y 1 nimodipino). En otras seis cirugías se ha empleado nicardipino y en cinco nitroprusiato (**Tabla 12**).

Tabla 12. Tratamiento vasodilatador, betabloqueante y antiarrítmico intraoperatorio.

	Pheo/PGs n = 33	CONTROLES n = 12	P
Tratamiento VD	25 (76%)	4 (33%)	0,014
Urapidil	14 (42%)	4 (33%)	
Nitroprusiato	9 (27%)	-	
Nicardipino	6 (18%)	-	
Tratamiento BB	18 (55%)	1 (8%)	0,006
Esmolol	8 (24%)	-	
Atenolol	8 (24%)	-	
Labetalol	5 (15%)	1 (8%)	
Tratamiento AA	8 (24%)	0 (0%)	0,087
Sulfato Mg	6 (18%)	-	
Lidocaína	2 (6%)	-	
VD ó BB ó AA ^a	28 (85%)	4 (33%)	0,002
0	5 (15%)	8 (67%)	
1	10 (30%)	3 (25%)	
2	13 (39%)	1 (8%)	
3	5 (15%)	-	

VD: vasodilatador; BB: betabloqueante; AA: antiarrítmico; Mg: magnesio.

^a número de grupos de fármacos empleados.

IV. Resultados

En 18 intervenciones de Pheo/PG se indicó tratamiento betabloqueante: esmolol en 8 cirugías (en dos de ellas en combinación con atenolol y en una tercera con labetalol), atenolol y labetalol en otras seis y cuatro cirugías respectivamente. En dos pacientes se indicó lidocaína i.v. intraoperatoria por taquicardia supraventricular y por extrasistolia supraventricular respectivamente. En seis casos se empleó sulfato de magnesio (**Tabla 12**). En las **Figuras 9 y 10** se refleja la relación porcentual de fármacos administrados a Pheo/PGs y controles.

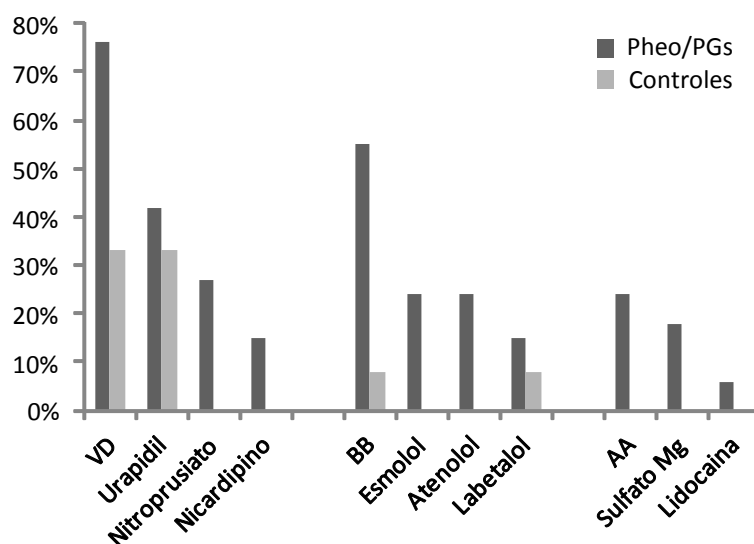


Figura 9. Tratamiento vasodilatador, betabloqueante y antiarrítmico intraoperatorio.

Únicamente cinco (15%) Pheo/PGs no han precisado tratamiento intraoperatorio para control hemodinámico (VD, BB o AA) frente a 8 de los controles (67%) ($P = 0,002$).

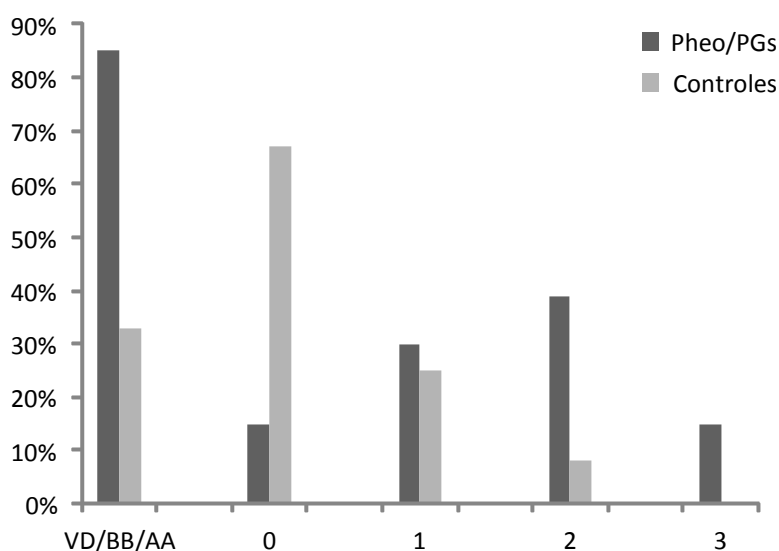


Figura 10. Número de grupos de fármacos administrados intraoperatoriamente.

La fluidoterapia administrada de forma intraoperatoria se muestra en la **Tabla 13**. De forma intraoperatoria se ha trasfundido hemoderivados a dos casos (2 CH y 1 CH) mientras que ninguno de los controles ha precisado trasfusión (**Tabla 13**).

Tabla 13. Sueroterapia y trasfusión intraoperatoria.

SUEROTERAPIA I.V. (cc)	Pheo/PGs n = 33	CONTROLES n = 12	P =
Sueroterapia i.v.	3258 ± 1298	1554 ± 887	<0,001
Cristaloides	2361 ± 1082	1246 ± 522	<0,001
Coloides	897 ± 556	308 ± 442	0,002
Trasfusión i.o., n pacientes	2	0	1,000

i.v.: intravenoso; i.o.: intraoperatoria.

Los fármacos vasopresores intraoperatorios se recogieron según el momento en el que se emplearon en relación a la sección de la vena suprarrenal:

- **Pre-sección venosa:** Cinco de los Pheo/PG precisaron efedrina tras la intubación orotraqueal. Un paciente precisó fenilefrina tras iniciar perfusión de nitroprusiato sódico. Cinco de los controles precisaron bolos de efedrina al principio de la cirugía (3 tras la intubación y dos tras sendos bolos epidurales).
- **Post-sección venosa:** Una vez seccionada la vena suprarrenal y antes de finalizar la cirugía seis pacientes han precisado perfusión de NA (uno de ellos con bolos previos de efedrina y fenilefrina), otros 2 fenilefrina (uno en bolos y otro en perfusión) y uno bolos de efedrina (**Tabla 14**).

Tabla 14. Aminas intraoperatorias.

	Pheo/PGs n = 33	CONTROLES n = 12	P
Aminas i.o. totales	15 (45%)	5 (42%)	0,821
Aminas pre-sección vv	6 (18%)	5 (42%)	0,131
E	5	5	
FE	1	-	
Aminas i.o. post-sección vv	9 (27%)	0	0,086
NA	6 (18%)		
FE	3 (9%)		
E	2 (6%)		

i.o.: intraoperatorias; vv: venosa; E: efedrina; FE: fenilefrina; NA: noradrenalina.

Es significativa la diferencia en el requerimiento de aminas totales (definidas como las administradas antes y después de la sección venosa) entre los Pheo/PGs a los que se ha colocado catéter epidural ($P = 0,038$) frente Pheo/PGs a los que no se coloca. No hay diferencias dentro del grupo control en relación al uso de catéter epidural (**Figura 11**) ni al comparar los Pheo/PGs y controles a los que se ha colocado catéter epidural (67% vs 43%, $P = 0,376$).

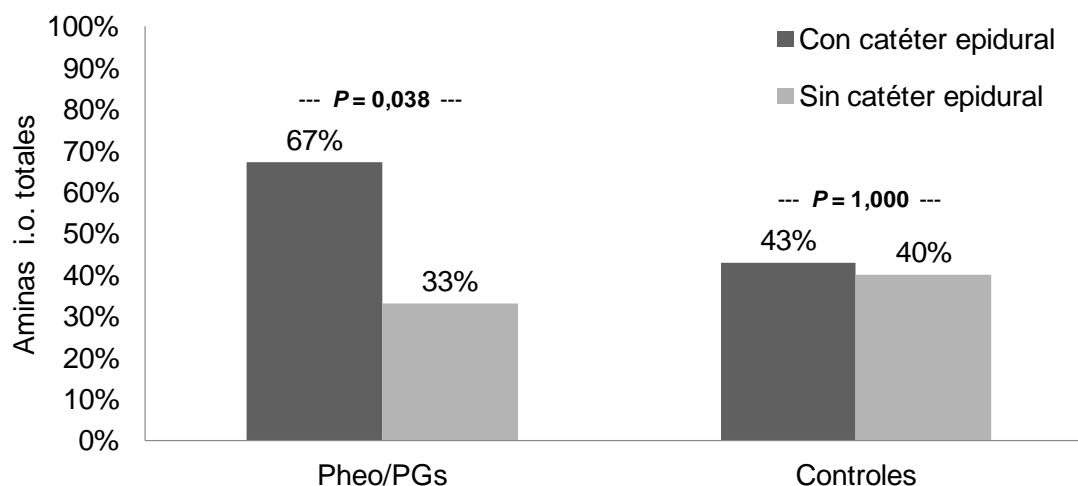


Figura 11. Comparación Pheo/PGs-controles en relación a necesidad de aminas intraoperatorias totales según colocación de catéter epidural.
i.o.: intraoperatorias

1.4. Técnica quirúrgica

Los tres primeros Pheos de la serie y los dos PGs fueron intervenidos por cirugía abierta mientras que el resto de los casos y todos los controles han sido abordados laparoscópicamente.

Los Pheos abiertos se han resecado a través de una incisión subcostal ampliada y los PGs, ambos interaortocavas, mediante laparotomía media. El abordaje laparoscópico se ha realizado en todos los casos a través de la vía lateral transabdominal con el paciente en decúbito lateral (según la descripción de Gagner) con un abordaje precoz de la vena suprarrenal previa a la movilización glandular y cambiando al paciente de posición en caso de Pheos bilaterales sincrónicos.

De los 32 Pheos resecados laparoscópicamente, en siete resecciones (22%) ha sido preciso colocar un trócar accesorio (uno de 10 mm en un Pheo derecho y 6 de 5 mm en 6 Pheos izquierdos). En dos casos se ha convertido a cirugía laparoscópica manoasistida por dificultad durante la disección. En tres Pheos mayores de 10 cm (10, 12,5 y 13 cm), se ha realizado un abordaje laparoscópico manoasistido desde el inicio de la cirugía, precisando uno de ellos conversión a cirugía abierta por sangrado durante la disección de la vena suprarrenal. En ningún caso ha sido necesaria la conversión a cirugía abierta por adherencias de cirugías previas. En los controles el abordaje quirúrgico inicial ha sido laparoscópico en todos los casos, precisando un paciente (8%) un trocar accesorio de 5 mm y otro conversión a cirugía manoasistida y posteriormente a abierta por mínimo sangrado que impedía la correcta disección de la vena suprarrenal.

De las 35 suprarrenalectomías por Pheo no se ha identificado la vena suprarrenal en tres pacientes (9%) en cambio en cuatro casos (11%) se han identificado venas dobles. En los controles no se identificó la vena en un caso (7%).

IV. Resultados

En cinco pacientes intervenidos de Pheo/PG se han realizado cirugías asociadas: 3 biopsias hepáticas (dos de ellas se trataban de metástasis de carcinoma medular de tiroides no conocidas en dos pacientes miembros de una familia NEM 2A), una colecistectomía y una amigdalectomía. No se ha realizado ninguna cirugía asociada en los pacientes control.

Todas las suprarrenalectomías laparoscópicas han sido realizadas exclusivamente por dos cirujanos generales del Hospital Universitario de La Princesa y las suprarrenalectomías abiertas al inicio de la serie por un tercer cirujano.

El tiempo quirúrgico de los Pheos abordados laparoscópicamente fue de 154 ± 43 min y de 117 ± 43 min en los controles ($P = 0,006$). La duración de la cirugía tendió a ser diferente entre Pheo/PGs y controles en función de la lateralidad de la lesión ($P = 0,060$); mientras que los Pheos izquierdos sufrieron una intervención más prolongada que los controles izquierdos (168 ± 41 minutos vs 108 ± 30 minutos), en el lado derecho la duración fue muy similar entre casos y controles (138 ± 41 minutos y 135 ± 66 minutos) (**Figura 12**).

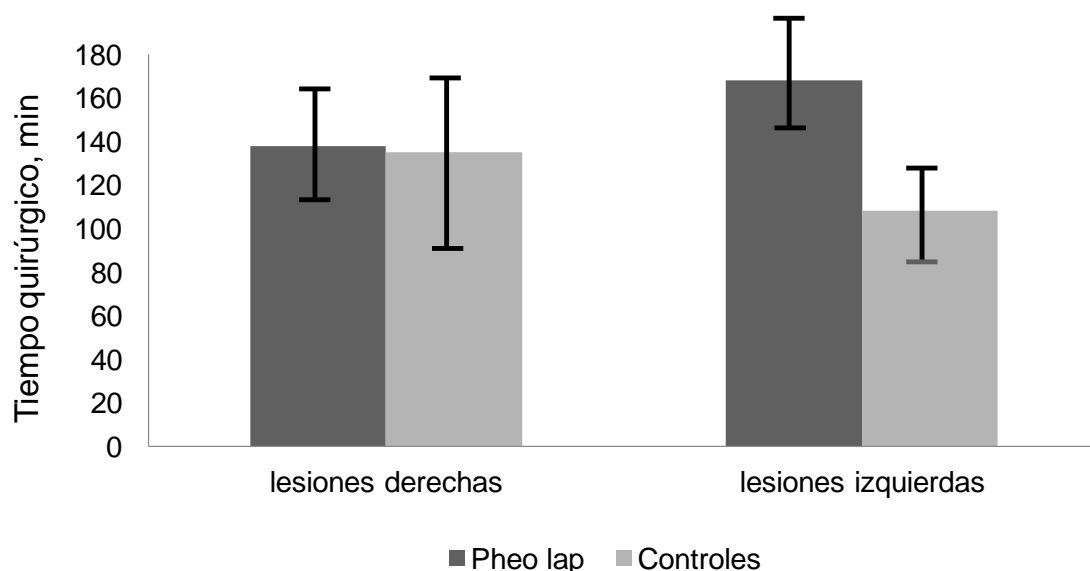


Figura 12. Tiempo quirúrgico en cirugía laparoscópica según lateralidad de la lesión.

Se ha colocado drenaje en 27 (75%) casos de los Pheos/PGs y en 5 (39%) ($P = 0,038$) de los controles con una clara tendencia hacia la no colocación de drenajes (**Figura 13**). La pieza quirúrgica se ha extraído en bolsa plástica en el 100% de los casos.

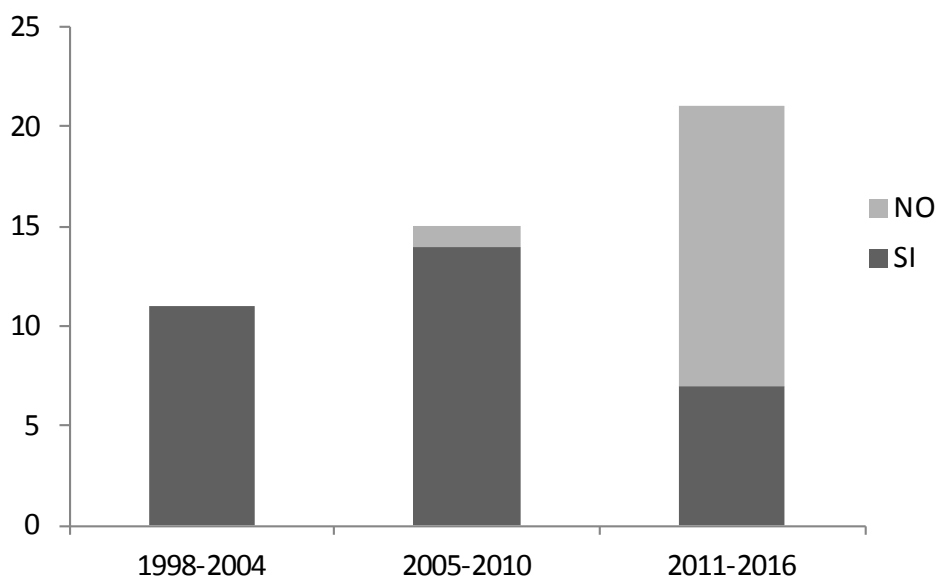


Figura 13. Colocación de drenaje en los pacientes intervenidos en el periodo de estudio (agrupados Pheo/PGs y controles).

1.5. Estudio hemodinámico y de catecolaminas perioperatorios

En los distintos momentos de la cirugía se han obtenido datos hemodinámicos y niveles de CTCs plasmáticas de pacientes según se expone en la **Tabla 15**.

Tabla 15. Resultados disponibles del número de pacientes estudiados, datos hemodinámicos y resultados de catecolaminas plasmáticas en cada momento de la cirugía.

	Día previo		Pre-inducción		"Basal"		IOT		Colocación		Neumo	
	HD	CTCs	HD	CTCs	HD	CTCs	HD	CTCs	HD	CTCs	HD	CTCs
Pheo/PGs	29	26	32	30	34	32	34	32	26	24	32	30
Controles	9	9	6	6	12	12	13	13	13	13	13	13

	Manip 1		Manip 2		"Manip Media"		Sección venosa		Extrac		2h p.o.		24h p.o.	
	HD	CTCs	HD	CTCs	HD	CTCs	HD	CTCs	HD	CTCs	HD	CTCs	HD	CTCs
Pheo/PGs	37	35	29	27	37	35	29	28	32	31	33	32	32	32
Controles	13	13	10	10	13	13	11	11	10	10	13	13	10	10

HD: datos hemodinámicos; CTCs: resultados estudios de CTCs plasmáticas; IOT: intubación orotraqueal; Neumo: neumoperitoneo; Manip: manipulación; Extrac: extracción glandular; p.o. postoperatorias.

Se han extraído un total de 11 muestras extras en 8 casos (dos por pico hipertensivo de 232/90 y 201/104 mmHg en la inducción anestésica previa a la intubación; una por hipotensión arterial de 72/51 tras colocar al paciente en decúbito lateral; dos por presentar PA de 234/104 y 195/106 mmHg una vez instaurado el neumoperitoneo previo al inicio de la manipulación; durante la manipulación tres muestras extras por PA de 237/143, 160/110 y 160/90 mmHg y una por taquicardia de 111 lpm; dos tras identificar una segunda vena suprarrenal). En los controles sólo se obtuvo una muestra extra ante una PA de 186/114 durante la manipulación en un caso de intervenido de síndrome de Cushing.

En dos pacientes no tenemos los resultados de CTCs plasmáticas perioperatorias. En un paciente se suspendió la recogida de muestras por sangrado intraoperatorio con IHD (politrasfundido y necesidad de drogas vasoactivas) y se decidió excluir del estudio de CTCs. En otro paciente se rompió la cadena de frío de muestras congeladas. En lo que respecta a los datos hemodinámicos de estos dos pacientes, del primero se obtuvieron hasta el momento “manipulación 1”, mientras que del segundo se registraron los datos hemodinámicos en todos los momentos definidos.

1.5.1. Hemodinamia y catecolaminas plasmáticas preoperatorias

El día previo a la cirugía y en la pre-inducción anestésica los controles presentan mayores valores de PA que los Pheo/PGs. Ambos momentos se agrupan en otro denominado “basal”. En las **Tablas 16, 17 y 18** se muestran los niveles de NA y A (pg/ml) así como sus valores normalizados (niveles de NA o de A/LSN). A partir de este momento se reflejarán únicamente los valores de NA y A normalizados, que reflejan el nivel de NA y A como número de veces por encima del LSN.

Tabla 16. Valores hemodinámicos y de CTCs plasmáticas del día previo a la cirugía.

Día previo	Pheo/PGs	CONTROLES	P
PAS (mmHg)	122 ± 17	149 ± 22	< 0,001
PAD (mmHg)	73 ± 8	85 ± 11	< 0,001
PAM (mmHg)	89 ± 10	107 ± 14	< 0,001
FC (lpm)	76 ± 12	81 ± 11	0,291
NA (pg/ml)	1.116 (1.167)	232 (182)	< 0,001
NA normalizada	2,7 (2,8)	0,6 (0,4)	< 0,001
A (pg/ml)	137 (598)	35 (30)	< 0,001
A normalizada	1,6 (7,2)	0,4 (0,4)	< 0,001

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca. Variables normales representadas como media ± DS y aquellas de distribución no normal como mediana (rango intercuartílico).

Tabla 17. Valores hemodinámicos y de CTCs plasmáticas en la pre-inducción anestésica.

Pre-inducción	Pheo/PGs	CONTROLES	P
PAS (mmHg)	123 ± 20	153 ± 23	0,002
PAD (mmHg)	68 ± 10	75 ± 17	0,166
PAM (mmHg)	86 ± 13	101 ± 18	0,020
FC (lpm)	70 ± 16	66 ± 16	0,600
NA (pg/ml)	1044 (1.275)	159 (156)	0,001
NA normalizada	2,5 (3,0)	0,4 (0,4)	0,001
A (pg/ml)	174 (864)	46 (57)	0,004
A normalizada	2,1 (10,3)	0,6 (0,7)	0,004

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca. Variables normales representadas como media ± DS y aquellas de distribución no normal como mediana (rango intercuartílico).

Tabla 18. Valores hemodinámicos y de CTCs plasmáticas “basales”.

“BASAL “	Pheo/PGs	CONTROLES	P
PAS (mmHg)	122 ± 17	149 ± 17	< 0,001
PAD (mmHg)	70 ± 8	81 ± 14	0,026
PAM (mmHg)	88 ± 10	104 ± 14	< 0,001
FC (lpm)	72 ± 12	76 ± 15	0,387
NA (pg/ml)	1073 (1.426)	194 (124)	< 0,001
NA normalizada	2,6 (3,4)	0,5 (0,3)	< 0,001
A (pg/ml)	162 (960)	37 (28)	< 0,001
A normalizada	1,9 (11,4)	0,4 (0,3)	< 0,001

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardiaca. Variables normales representadas como media ± DS y aquellas de distribución no normal como mediana (rango intercuartílico).

En los Pheo/PGs no se cumplió uno de los objetivos de Roizen de PFP (PA DP < 160/80 mmHg) en cinco pacientes (17%) (**Tabla 19**). Las PA arteriales de estos pacientes el día previo fueron: 153/89 mmHg, 121/81 mmHg, 135/87 mmHg, 163/80 mmHg y 160/80 mmHg, es decir, muy discretamente elevadas con respecto al objetivo de PFP.

Tabla 19. Eventos hemodinámicos preoperatorios: día previo, pre-inducción y “basal”.

Episodios hemodinámicos	Pheo/PGs n (%)	CONTROLES n (%)	P
DÍA PREVIO			
PA > 160/80 (mmHg)	5 (17)	6 (67)	0,009
PAS ≥ 160 (mmHg)	2 (7)	3 (33)	0,075
PAS ≥ 180 (mmHg)	0 (0)	1 (11)	0,237
PAS ≥ 200 (mmHg)	0 (0)	0 (0)	-
PAS ≤ 90 (mmHg)	0 (0)	0 (0)	-
PAM ≤ 60 (mmHg)	0 (0)	0 (0)	-
FC ≥ 100 (lpm)	2 (7)	1 (11)	1,000
FC ≤ 50 (lpm)	0 (0)	0 (0)	-
PRE-INDUCCIÓN			
PAS ≥ 160 (mmHg)	3 (9)	2 (33)	0,169
PAS ≥ 180 (mmHg)	0 (0)	1 (17)	0,158
PAS ≥ 200 (mmHg)	0 (0)	0 (0)	-
PAS ≤ 90 (mmHg)	2 (6)	0 (0)	1,000
PAM ≤ 60 (mmHg)	0 (0)	0 (0)	-
FC ≥ 100 (lpm)	1 (3)	0 (0)	1,000
FC ≤ 50 (lpm)	2 (6)	1 (17)	0,412
“BASAL”			
PAS ≤ 160 mmHg	2 (6)	3 (25)	0,103
PAS ≥ 180 mmHg	0 (0)	1 (8)	0,261
PAS ≥ 200 mmHg	0 (0)	0 (0)	-
PAS ≤ 90 mmHg	0 (0)	0 (0)	-
PAM ≤ 60 mmHg	0 (0)	0 (0)	-
FC ≥ 100 (lpm)	0 (0)	1 (8)	0,261
FC ≤ 50 (lpm)	2 (6)	1 (8)	1,000

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardiaca; lpm; latidos por minuto.

No hay diferencia significativas en relación a eventos hemodinámicos el día previo ni en la pre-inducción entre los Pheo/PGs y los controles (**Tabla 19**).

1.5.2. Hemodinamia y catecolaminas plasmáticas intraoperatorias

A pesar del diferente perfil de secreción intraoperatoria de CTS de los Pheo/PGs con respecto a los controles, no hay diferencias significativas entre ambos grupos en lo que se refiere a los datos hemodinámicos intraoperatorios (**Tabla 20**).

Tabla 20. Valores hemodinámicos y de CTCs plasmáticas intraoperatorias.

Variables intraoperatorias	Pheo/PGs	Controles	P
Variables hemodinámicas			
PAS media (mmHg)	124 ± 18	117 ± 15	0,177
PAS max (mmHg)	163 ± 36	146 ± 27	0,127
PAS min (mmHg)	91 ± 13	92 ± 18	0,824
PAD media (mmHg)	71 ± 11	70 ± 11	0,820
PAD max (mmHg)	89 ± 20	87 ± 16	0,719
PAD min (mmHg)	53 ± 9	53 ± 14	0,975
PAM media (mmHg)	88 ± 12	86 ± 12	0,469
PAM max (mmHg)	112 ± 24	106 ± 19	0,432
PAM min (mmHg)	66 ± 10	67 ± 14	0,932
FC media (lpm)	70 ± 11	68 ± 15	0,642
FC max (lpm)	88 ± 17	85 ± 22	0,616
FC min (lpm)	56 ± 11	57 ± 11	0,707
Eventos hemodinámicos			
PAS ≥ 160 (mmHg)	21 (64)	5 (39)	0,121
PAS ≥ 180 (mmHg)	10 (30)	1 (8)	0,141
PAS ≥ 200 (mmHg)	6 (18)	0 (0)	0,163
PAS ≤ 90 (mmHg)	16 (49)	8 (62)	0,425
PAM ≤ 60 (mmHg)	9 (27)	4 (31)	1,000
FC ≥ 100 (lpm)	9 (27)	2 (15)	0,473
FC ≤ 50 (lpm)	13 (36)	6 (46)	0,524
CTCs plasmáticas			
NA media ^a	25,01 ± 40,9	0,7 ± 0,6	< 0,001
NA max ^a	67,3 ± 129,3	1,1 ± 0,9	< 0,001
NA min ^a	4,2 ± 4,9	0,3 ± 0,3	< 0,001
Δ NA max ^a	30,9 ± 71,3	1,7 ± 2,1	0,001
A media ^a	48,9 ± 55,0	15,0 ± 23,0	0,047
A max ^a	155,9 ± 164,0	89,9 ± 160,0	0,402
A min ^a	6,6 ± 11,4	0,2 ± 0,2	< 0,001
Δ A max ^a	50,1 ± 77,8	15,1 ± 29,1	0,021

Los datos se presentan como media ± DS o números crudos (porcentaje) según la naturaleza de las variables. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; lpm; latidos por minuto; CTCs: catecolaminas.

Δ: incremento. ^a Valores normalizados.

Los controles secretan A durante la cirugía (x 15 veces el LSN de media y x 90 veces el LSN la media de los valores máximos obtenidos en cada cirugía) mientras que apenas secretan NA en el intraoperatorio.

1.6. Morbimortalidad

Las complicaciones p.o. se exponen según la clasificación de Clavien-Dindo (**Anexo 9**). 17 casos y 3 controles han presentado complicaciones globalmente (incluidos los pacientes que han precisado drogas vasopresoras en el p.o. o han presentado hipoglucemia) (**Tabla 21**).

Una vez finalizada la cirugía, 4 pacientes intervenidos de Pheo precisaron pasar a la sala de reanimación intubados (dos por sangrado intraoperatorio, uno por desaturación en relación con abundantes secreciones y otro por llamativo edema y enfisema facial). Fueron extubados a las 2, 6, 8 y 22 horas de estancia en Reanimación respectivamente. Al paciente que presentó desaturación en relación con secreciones se le realizó una fibrobroncoscopia y posteriormente fue diagnosticado de una neumonía (atelectasia de pulmón derecho con EPOC grave, infiltrado bibasal y derrame bilateral e hipoxemia) tratada con imipenem y al alta con levofloxacino.

Tabla 21. Complicaciones p.o. globales (incluidas necesidad de aminas e hipoglucemia p.o.).

Complicaciones globales	Pheo/PG	CONTROLES	P
	n = 34 n (%)	n = 13 n (%)	
Clavien Dindo	20 (59)	3 (23)	0,028
I	2 (6)	3 (23)	
II	17 (50)	0 (0)	
III			
a	0 (0)	0 (0)	
b	1 (3)	0 (0)	
IV a/b	0 (0)	0 (0)	
V	0 (0)	0 (0)	

En relación a las complicaciones específicas de la cirugía del Pheo/PG:

- Cinco de las seis perfusiones de NA iniciadas intraoperatoriamente fueron continuadas en la sala de Reanimación (en el paciente descartado del estudio de CTCs intraoperatorio por sangrado y politrasfusión hubo que asociar una perfusión de dopamina), al igual que una perfusión de fenilefrina iniciada en quirófano. Cuatro pacientes precisaron iniciar perfusión de NA y uno perfusión de fenilefrina la tarde de la cirugía en la sala de Reanimación. Ningún control ha precisado tratamiento vasopresor en el p.o.
- Seis pacientes han presentado hipoglucemia p.o. (clasificado como Clavien-Dindo II): frente a ninguno de los controles. Dos pacientes presentaron glucemias capilares < de 55 mg/dl (39 y 43) mientras que a los otros cuatro se les administró sueros glucosados hipertónicos ante glucemias capilares de 63, 69, 72 y 74 mg/dl según práctica clínica habitual en la sala de Reanimación postquirúrgica de nuestro hospital. El paciente que presentó la glucemia de 39 mg/dl a las 2 horas postoperatorias (sin hipotensión asociada) se trataba de una mujer intervenida de PG interaortocavo con antecedentes de NEM 2A y suprarrenalectomía bilateral previa. No presentó respuesta mantenida a

IV. Resultados

la administración de suero glucosado hipertónico por lo que se administró hidrocortisona 300 mg i.v. Todas las hipoglucemias se presentaron en las primeras 14 horas postoperatorias. En dos pacientes no existían datos disponibles de glucemia p.o.

Tabla 22. Complicaciones p.o. desglosadas (complicaciones específicas y complicaciones generales) de Pheo/PG.

Complicaciones desglosadas	Pheo/PG n (%)	CONTROLES n (%)	P
Complicaciones específicas			
Aminas p.o.	11 (33)	0 (0)	0,020
NA	9 (27)		-
FE	2 (6)		-
			-
Hipoglucemia p.o.	6 (18)	0 (0)	0,160
Complicaciones generales			
Clavien-Dindo	12 (35)	3 (23)	0,503
I	2 (6)	3 (23)	-
II	9 (27)	0 (0)	-
III			-
a	0 (0)	0 (0)	
b	1 (3)	0 (0)	
IV a/b	0 (0)	0 (0)	-
V	0 (0)	0 (0)	-

p.o.: postoperatoria.

Con respecto a las complicaciones generales una vez excluidas las específicas:

- Un paciente precisó continuar durante 15 horas con una bomba de nitroprusiato iniciada intraoperatoriamente y otro precisó bomba de insulina en el p.o. inmediato en la sala de Reanimación postquirúrgica.
- Cuatro pacientes fueron trasfundidos una vez finalizada la cirugía, todos ellos en la sala de Reanimación, antes de 48h p.o. (3 CH al paciente excluido del estudio de CTCs por sangrado y transfundido intraoperatoriamente, a otro 2CH y a otros dos 1 CH). No se transfundió a ningún paciente en planta ni se precisó realizar ninguna intervención radiológica o quirúrgica por sangrado.
- Cuatro pacientes fueron diagnosticados y tratados de neumonía. En uno de ellos fue preciso realizar una fibrobroncoscopia (grado III-b de C-D). Un paciente presentó insuficiencia respiratoria en el contexto de insuficiencia cardíaca. Dos pacientes presentaron infección del trato urinario, uno de ellos diagnosticado una vez dado de alta.
- Un caso se diagnosticó de una trombosis venosa superficial en MMII y en otro una trombosis de arteria radial derecha (iatrogénica tras diversos intentos de colocación de

catéter arterial). Un paciente intervenido por laparoscopia presentó intenso dolor e íleo paralítico. Al 100% de los pacientes se les ha realizado una profilaxis precoz de trombosis en la sala de Reanimación. No se han identificado casos de TVP ni TEP.

- No fue precisa ninguna reintervención en p.o. inmediato. Ninguno de los pacientes que presentaron criterios de IHD intra o p.o. presentaron ECV intra o postoperatorio. De la misma forma no se han presentado ECV en p.o. inmediato ni a treinta días. No hubo reingresos ni mortalidad a 30 días.

Tres de los controles presentaron complicaciones grado I de CD (dos hipopotasemias que precisaron tratamiento en pacientes intervenidos de hiperaldosteronismo primario y una flebitis).

1.7. Estancia hospitalaria

A excepción de un paciente, todos los pacientes intervenidos de Pheo/PG pasaron al menos un día en Reanimación, permaneciendo seis pacientes dos y un único paciente tres días. De los controles seis pacientes pasaron un día en la sala de Reanimación mientras que siete fueron dados de alta a planta la misma tarde del día de la cirugía ($P < 0,001$). La estancia hospitalaria fue significativamente menor en los controles que en los Pheo/PGs (**Tabla 23**).

Tabla 23. Estancia postoperatoria en UCI/REA y hospitalaria.

Estancia, días	Pheo/PGs	Controles	P
Estancia UCI/REA p.o.	1,2 ± 0,6	0,5 ± 0,5	< 0,001
Estancia p.o.			
Pheo/PG	5,8 ± 1,7	3,7 ± 1,3	< 0,001
Pheo lap	5,6 ± 1,7	3,7 ± 1,3	0,001
Pheo lap unilateral	5,6 ± 1,8	3,7 ± 1,3	0,002

p.o.: postoperatoria; lap: abordaje laparoscópico.

1.8. Estudio anatomopatológico

No se ha identificado ningún caso de feocromocitoma maligno (ni de forma intraoperatoria, ni en el estudio anatomopatológico ni en el seguimiento p.o.). En dos casos se ha identificado hiperplasia de médula suprarrenal, en uno de ellos descrito como hallazgo difuso y anatomopatológico único, y en otro coexistiendo con un feocromocitoma de 1,3 cm con tres focos de hiperplasia de médula suprarrenal de 0,4, 0,6 y 0,9 cm. Estos dos casos se corresponden con los descritos previamente que no fueron localizados mediante TC/RM. En 9 de las 37 lesiones se ha objetivado necrosis y/o degeneración quística en el estudio anatomopatológico.

El estudio anatomopatológico de los controles ha confirmado 7 adenomas corticales, una hiperplasia cortical (en un caso de HAP) y dos lesiones metastásicas (de carcinoma colorrectal y de melanoma). El resultado anatomopatológico de los tres incidentalomas fue de dos hemangiomas y un quiste suprarrenal.

1.9. Seguimiento

El seguimiento medio ha sido de 6,8 ± 4,5 (0,2-18,0) años. Hubo pérdida de seguimiento de dos pacientes una vez operados (uno no acudió a la consulta postquirúrgica y

el otro sólo acudió a la consulta al mes de la intervención donde presentaba CTCs y metanefrinas en orina normales). Tres pacientes han sido derivados a otros centros para seguimiento y cinco pacientes han sido dados de alta de consultas externas. Un paciente MEN 2A vive habitualmente en el extranjero y realiza seguimientos muy erráticos.

Un paciente del grupo sintomático fue diagnosticado de síndrome NEM 2A y posteriormente fue diagnosticado de Pheo contralateral en el despistaje periódico y operado de la glándula contralateral 5,8 años más tarde. Una paciente NEM 2A ha sido diagnosticada en despistaje de Pheo bilateral metacrónicamente y posteriormente de un PG interaortocavo (a los 6,1 y 8,5 años de la primera intervención); actualmente presenta recidiva bioquímica sin haber localizado recidiva en pruebas de imagen complementarias.

De forma preoperatoria nueve pacientes precisaban tratamiento antihipertensivo. En el momento del alta hospitalaria tras la intervención quirúrgica, dos paciente siguieron con el mismo tratamiento, dos mejoraron el control de la PA con reducción del número de fármacos y cinco pacientes no precisaron tratamiento antihipertensivo al alta (aunque en tres de ellos hubo que reintroducir medicación antihipertensiva en el posterior seguimiento en consultas).

En relación a las AMHC, los cinco pacientes que no tomaban tratamiento preoperatorio normalizaron los niveles de glucosa en ayunas. El paciente en tratamiento con insulina pasó a ser tratado con ADO. De los cinco pacientes con ADOs, dos de ellos no precisaban tratamiento al alta (a uno de los dos hubo que reintroducir tratamiento posteriormente), dos pudieron bajar dosis de ADOs y uno siguió con el mismo tratamiento.

En el seguimiento no se ha diagnosticado ningún caso de Pheo maligno por recidiva local o aparición de metástasis.

2. Correlación de niveles de catecolaminas plasmáticas y hemodinamia

2.1. Descarga de catecolaminas (lesiones unilaterales laparoscópicas)

Los Pheos/PGs, comparando cada momento quirúrgico por separado, presentaron mayores niveles basales de NA y A, así como liberación de CTCs tras el neumoperitoneo y durante la manipulación periglandular previa a la sección de la vena suprarrenal.

La clara diferencia gráfica en el comportamiento (**Figura 14**) entre Pheo/PGs y controles, se tradujo en diferencias significativas en la secreción de A a lo largo de la intervención entre pacientes con Pheo/PGs y controles, aunque sin alcanzar la significación estadística en el caso de la NA debido a la amplia dispersión.

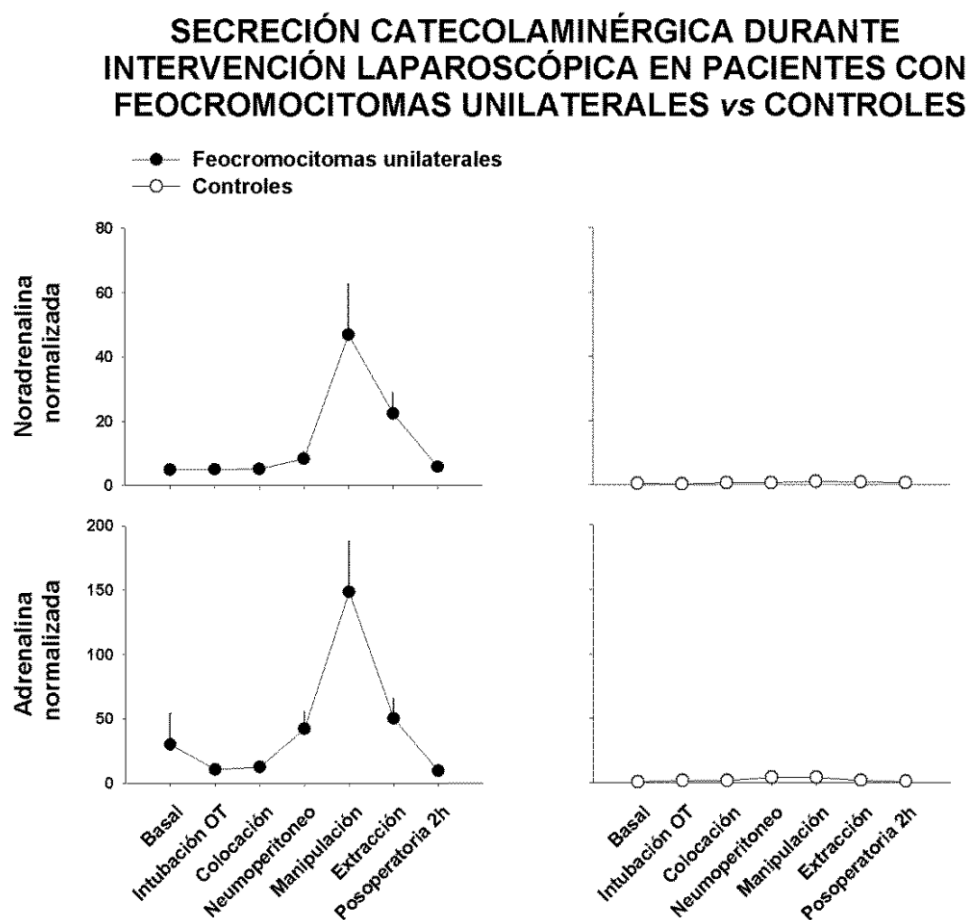


Figura 14. Secreción catecolaminérgica durante intervención laparoscópica en pacientes con Pheos unilaterales vs controles.

2.2. Correlación de variables hemodinámicas con CTCs plasmáticas perioperatorias

En la **Tabla 24** se muestra la correlación entre CTCs plasmáticas (o sus incrementos sobre valores basales) con los valores hemodinámicos (PAS, PAD, PAM y FC).

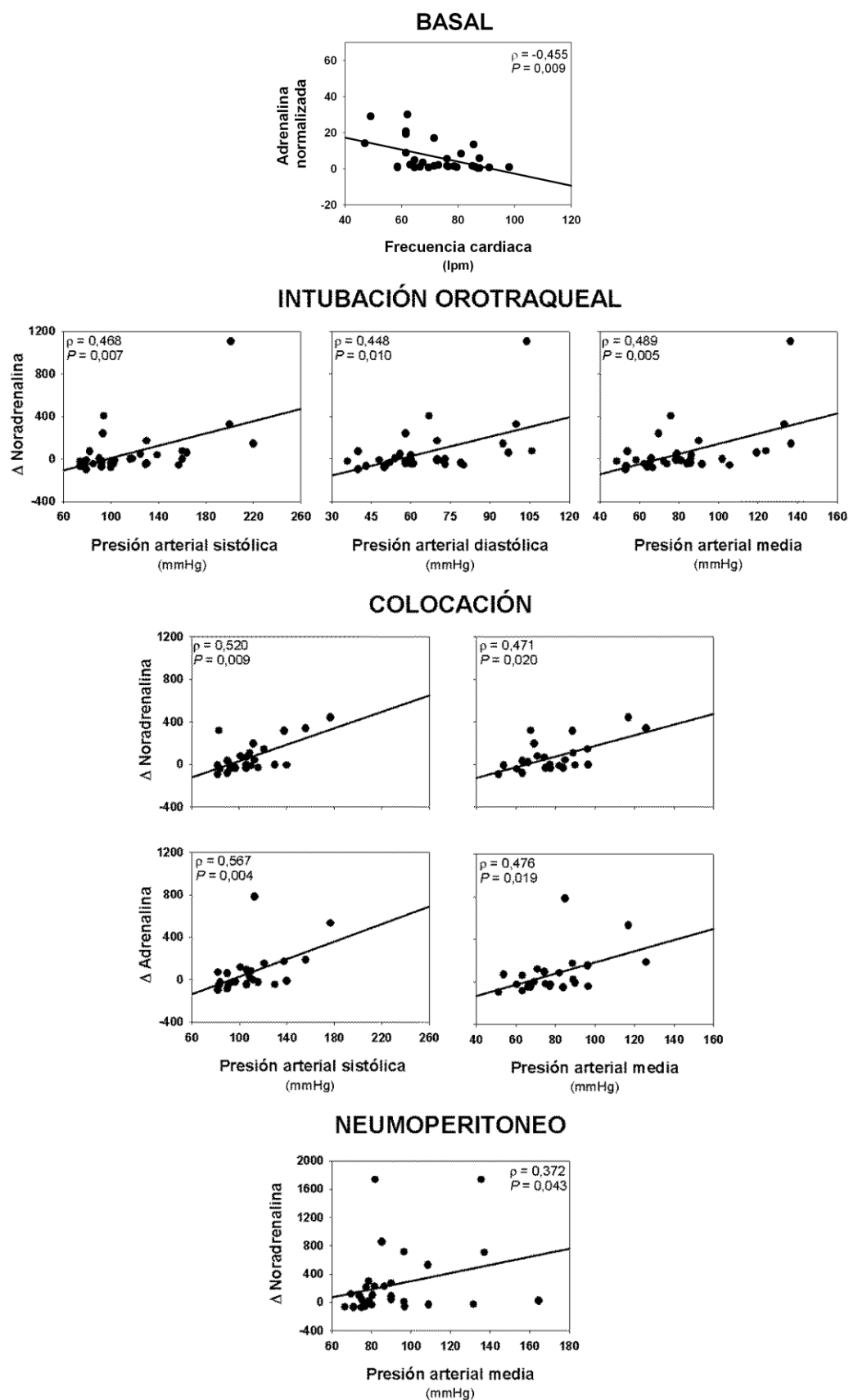
MANIPULACIÓN												
NA ^a	0,447*	0,316 [†]	0,352*	ns	0,531*	0,313*	0,424*	0,246 [†]	0,514 [†]	ns	0,487 [†]	ns
Δ NA	0,413*	0,365*	0,371*	0,292 [†]	0,508*	0,382*	0,453*	0,413*	0,529 [†]	ns	ns	ns
A ^a	ns	ns	ns	ns	0,401*	0,249 [†]	0,335*	ns	ns	0,615*	0,531 [†]	ns
Δ A	0,349*	0,297 [†]	0,332 [†]	ns	0,437*	0,373*	0,412*	0,383*	ns	ns	ns	ns
EXTRACCIÓN												
NA ^a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,553 [†]	ns	ns	ns
Δ NA	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
A ^a	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Δ A	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	0,611 [†]	ns	ns	ns
DOS HORAS POSTOPERATORIO												
NA ^a	ns	- 0,316 [†]	ns	- 0,393*	- 0,303*	- 0,375*	- 0,366*	ns	ns	ns	ns	ns
Δ NA	ns	ns	ns	ns	ns	- 0,290 [†]	- 0,317*	ns	ns	ns	ns	ns
A ^a	ns	ns	ns	- 0,386*	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	- 0,608*
Δ A	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	PAS	PAD	PAM	FC	PAS	PAD	PAM	FC	PAS	PAD	PAM	FC
	Pheo/PGs				GLOBAL ^a				CONTROLES			

Correlación de Spearman: * $P < 0,05$; - : correlación negativa; †: tendencia a significación ($P < 0,1$); ns: no significativo. Δ: incremento sobre niveles “basales”.

^a Niveles de catecolaminas normalizados. ^b Global incluye Pheo/PGs y controles.

IV. Resultados

En las siguientes figuras se representa las correlaciones significativas, en los casos de Pheo/PGs de la **Tabla 24**, entre variables hemodinámicas (PAS, PAD, PAM y FC) y resultados de CTCs plasmáticas (A y NA) en los distintos momentos de la intervención.



IV. Resultados

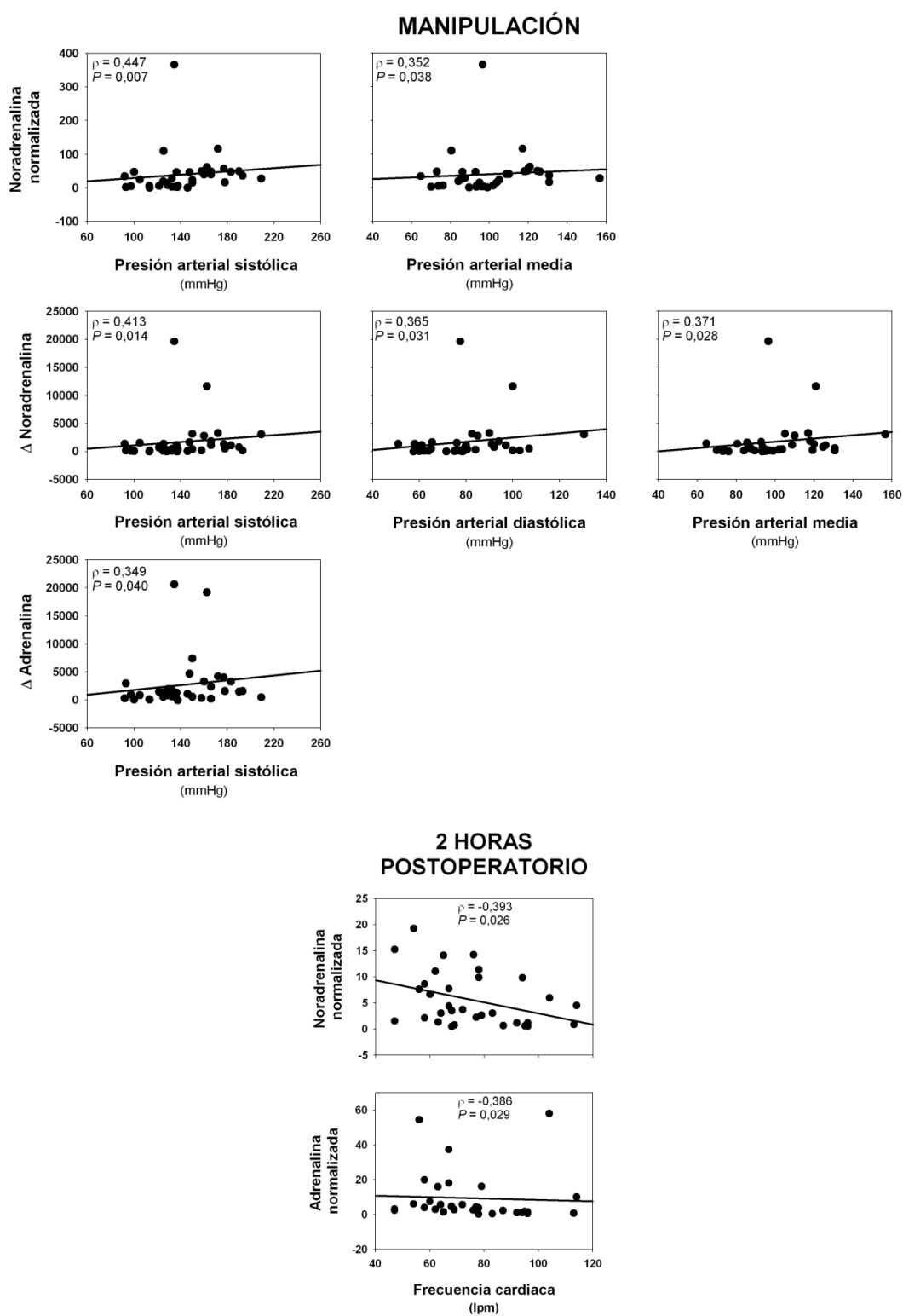


Figura 15. Correlaciones perioperatorias significativas en Pheo/PGs entre valores hemodinámicos y catecolaminas plasmáticas.

2.3. Eventos hemodinámicos perioperatorios

En la **Tabla 25** se recogen los eventos hemodinámicos intraoperatorios (en concreto $PAS \geq 160$ mmHg, $PAS \geq 180$ mmHg, $PAS \geq 200$ mmHg, $PAS \leq 90$ mmHg, $PAM \leq 60$ mmHg, $FC \geq 100$ lpm y $FC \leq 50$ lpm) según el momento quirúrgico de los Pheo/PGs en comparación con los controles.

En relación a los datos HD intraoperatorios, en los casos de Pheo/PG cabe destacar que presentaron una $PAS \geq 160$ mmHg un 18%, 22% y 30% de los pacientes tras la IOT, instauración del neumoperitoneo y durante la manipulación respectivamente. Incluso un 10% de los casos recogidos presentaron $PAS \geq 160$ mmHg una vez seccionada la vena suprarrenal. De estos pacientes, presentaron en dichos momentos una $PAS \geq 180$ y $PAS \geq 200$ mmHg el 9%, 13%, 11% y 7% y el 9%, 6%, 3% y 4%, respectivamente (**Tabla 25**). Sólo un paciente (4%) presentó $PAS \geq 160$ mmHg tras la colocación en DL y ningún Pheo/PG presentó $PAS \geq 160$ mmHg en el p.o. ni a las 2h ni a las 24h. No obstante, un paciente precisó continuar durante 15 horas postoperatorias la perfusión de nitroprusiato pautada intraoperatoriamente.

Respecto a episodios de $PAS \leq 90$ mmHg se presentaron en el 24%, 27%, 7% y 6% tras la IOT, colocación en DL, sección venosa y extracción de la pieza respectivamente. No se objetivó ningún episodio de hipotensión arterial tras la creación del neumoperitoneo ni durante la manipulación de los Pheo/PGs. A las 2 y 24h postoperatorias presentaban hipotensión arterial el 6% y 9% de los Pheo/PGs respectivamente. La valoración de la hipotensión una vez seccionada la vena hay que realizarla en el contexto de un 27% de casos que precisan drogas vasopresoras intraoperatoriamente una vez seccionada ésta (**Tabla 14**) y un 33% en el postoperatorio (**Tabla 22**).

Entre el 3 y 12% de los pacientes presentaron taquicardia en algún momento de la cirugía a excepción del momento “basal” donde ningún paciente con Pheo/PG estaba taquicárdico. En cuanto a la bradicardia entre el 3 y 22% de los pacientes presentaron $FC \leq 50$ mmHg en algún momento de la cirugía a excepción de los datos obtenidos tras la sección venosa y a las 24 horas postoperatorias. De forma basal dos casos presentaban bradicardia.

Cuando se comparan los datos hemodinámicos con los controles, únicamente apreciamos diferencias significativas en relación a:

- Manipulación: Los Pheo/PG presentan un 30% de $PAS \geq 160$ mmHg en comparación al 0% de los controles ($P = 0,046$).
- A las 24 horas p.o. los controles presentan más incidencia de $PAS \geq 160$ mmHg (30% frente al 0% de los Pheo/PG) ($P < 0,010$).
- Se observa una tendencia a la significación tras el neumoperitoneo en relación a mayor número de controles (15%) que presentan $PAS \leq 90$ mmHg frente a ningún caso de Pheo/PG ($P = 0,08$). De la misma forma existe una tendencia tras la sección venosa a que los controles presenten bradicardia (18 vs 0%, $P = 0,07$).

Tabla 25. Eventos hemodinámicas perioperatorias

PAS ≥ 160 mmHg	BASAL	IOT	DL	NEUMO	MANIP	VENA	EXTRAC	2 h.	24 h.
	ns	ns	ns	ns	P = 0,046	ns	ns	ns	P = 0,010
Pheo/PGs, n (%)	2 (6)	6 (18)	1 (4)	7 (22)	11 (30)	3 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Controles, n (%)	3 (25)	3 (23)	0 (0)	1 (8)	0 (0)	0(0)	0 (0)	1 (8)	3 (30)

PAS ≥ 180 mmHg	BASAL	IOT	DL	NEUMO	MANIP	VENA	EXTRAC	2 h.	24 h.
	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Pheo/PGs, n (%)	0 (0)	3 (9)	0 (0)	4 (13)	4 (11)	2 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Controles, n (%)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

PAS ≥ 200 mmHg	BASAL	IOT	DL	NEUMO	MANIP	VENA	EXTRAC	2 h.	24 h.
	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Pheo/PGs, n (%)	0 (0)	3 (9)	0 (0)	2 (6)	1 (3)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Controles, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

ns: no significativo; IOT: intubación orotraqueal; DL: colocación en decúbito lateral; neutmo: neumoperitoneo; manip: manipulación (disección periglandular); vena: cinco minutos tras sección vena suprarrenal principal; extrac: extracción de la pieza quirúrgica; 2h y 24h: 2 y 24 horas postoperatorias.

Tabla 25 (continuación).

PAS ≤ 90 mmHg	BASAL	IOT	DL	NEUMO	MANIP	VENA	EXTRAC	2 h.	24 h.
	ns	ns	ns	<i>P</i> = 0,08	ns	ns	ns	ns	ns
Pheo/PGs, n (%)	0 (0)	8 (24)	7 (27)	0 (0)	0 (0)	2 (7)	2 (6)	2 (6)	3 (9)
Controles, n (%)	0 (0)	2 (15)	5 (9)	2 (15)	1 (8)	1 (9)	0 (0)	1 (8)	0 (0)

PAM ≤ 60 mmHg	BASAL	IOT	DL	NEUMO	MANIP	VENA	EXTRAC	2 h.	24 h.
	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Pheo/PGs, n (%)	0 (0)	5 (15)	3 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	0 (0)	2 (6)
Controles, n (%)	0 (0)	1 (8)	3 (23)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

FC ≥ 100 lpm	BASAL	IOT	DL	NEUMO	MANIP	VENA	EXTRAC	2 h.	24 h.
	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Pheo/PGs, n (%)	0 (0)	4 (12)	1 (4)	1 (3)	3 (8)	2 (7)	2 (6)	3 (9)	2 (6)
Controles, n (%)	1 (8)	1 (8)	1 (8)	1 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	0 (0)

FC ≤ 50 lpm	BASAL	IOT	DL	NEUMO	MANIP	VENA	EXTRAC	2 h.	24 h.
	ns	ns	ns	ns	ns	<i>P</i> = 0,07	ns	ns	ns
Pheo/PGs, n (%)	2 (6)	3 (9)	3 (12)	7 (22)	1 (3)	0 (0)	2 (6)	2 (6)	0 (0)
Controles, n (%)	1 (8)	1 (8)	2 (15)	3 (23)	2 (15)	2 (18)	2 (20)	1 (8)	0 (0)

ns: no significativo; IOT: intubación orotraqueal; DL: colocación en decúbito lateral; neumo: neumoperitoneo; manip: manipulación (disección periglandular); vena: cinco minutos tras sección vena suprarrenal principal; extrac: extracción de la pieza quirúrgica; 2h y 24h: 2 y 24 horas postoperatorias.

3. Correlación entre el tamaño del Pheo/PG y niveles de catecolaminas

3.1. Correlación entre tamaño del Pheo/PG y catecolaminas en orina de 24 horas

Existió una correlación significativa entre el tamaño del Pheo identificado en las pruebas de localización (TC o RM) y los niveles de CTCs urinarias de 24 horas como se muestra en la **Figura 16**. La mayor secreción corresponde a lesiones grandes (aunque la producción de CTCs de las lesiones más grandes es muy variable) mientras que las lesiones más pequeñas no producen grandes cantidades de CTCs. En términos de proporción de variabilidad compartida, el coeficiente de determinación (r^2) de los niveles de NA y A normalizadas son de un 41% y 36%, respectivamente.

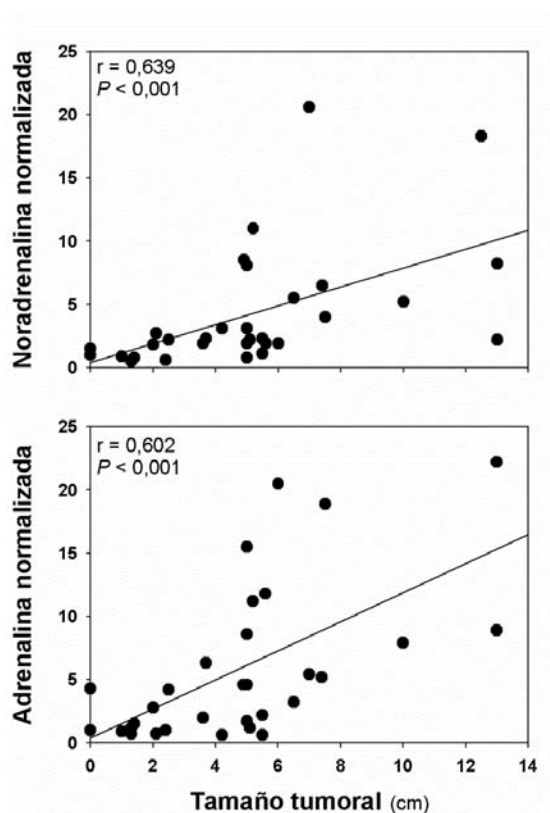


Figura 16. Correlación entre tamaño del Pheo/PG en TC o RM y CTCs urinarias normalizadas.

La diferencia entre la secreción de CTCs de las lesiones $< \text{ó} \geq 3$ cm es significativa a pesar de la variabilidad de secreción de las lesiones de mayor tamaño (**Figura 17**). Las lesiones < 3 cm presentaron una A y NA normalizadas máximas de 4,3 y 2,7 veces el LSN. Las diferencias en la secreción de A y NA al comparar lesiones de $< \text{ó} \geq 4$ cm no fueron significativas ($P = 0,173$ y $P = 0,987$, respectivamente).

La exclusión del análisis de aquellos pacientes con degeneración quística o necrosis en el estudio anatomopatológico no mejoró la significación de estas asociaciones (datos no mostrados).

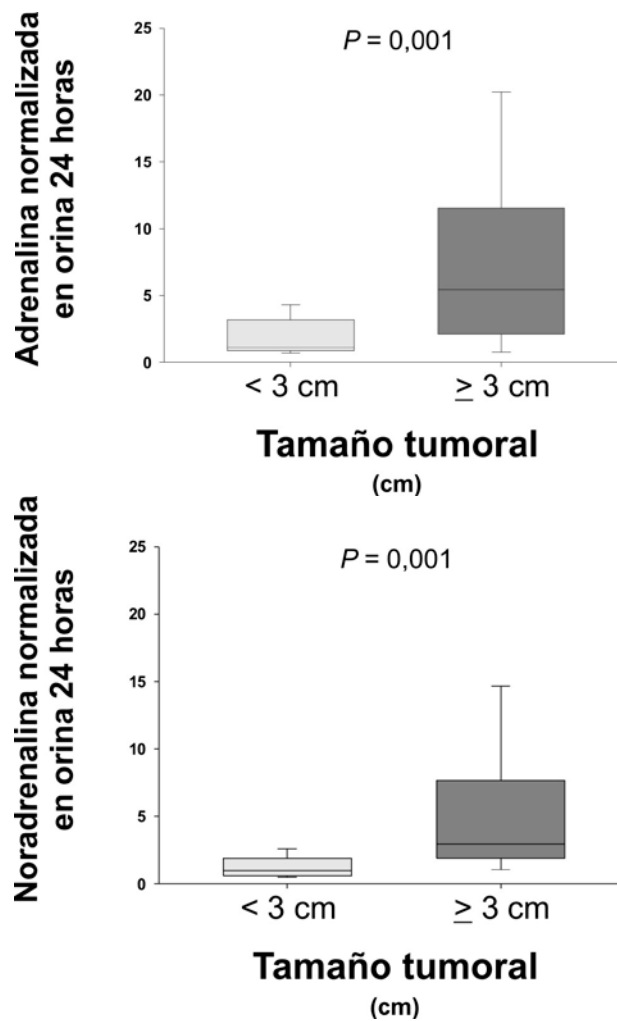


Figura 17. Valores normalizados de A y NA en orina de 24 horas en función de tamaño < ó ≥ 3 cm.

3.2. Correlación entre catecolaminas urinarias de 24 horas diagnósticas y catecolaminas plasmáticas perioperatorias

Observamos una correlación significativa entre los niveles de CTCs urinarias fraccionadas de 24 horas y los niveles de CTCs plasmáticas en los distintos momentos perioperatorios (basal, IOT, colocación, neumoperitoneo, manipulación, extracción, 2h postoperatorias y 24 h postoperatorias) (**Figuras 18 y 19**).

3.3. Correlación entre tamaño del Pheo/PG y catecolaminas plasmáticas perioperatorias

De la misma forma se evidencia una correlación significativa entre el tamaño del Pheo/PG y los niveles de CTCs plasmáticas en los distintos momentos perioperatorios (basal, IOT, colocación, neumoperitoneo, manipulación, extracción y 2h postoperatorias y 24 h postoperatorias) salvo en entre el tamaño y la A a las 24h postoperatorias ($P = 0,062$) (**Figuras 20 y 21**).

CORRELACIÓN ENTRE NIVELES DE NORADRENALINA EN ORINA DE 24 HORAS Y NIVELES PLASMÁTICOS PERIOPERATORIOS

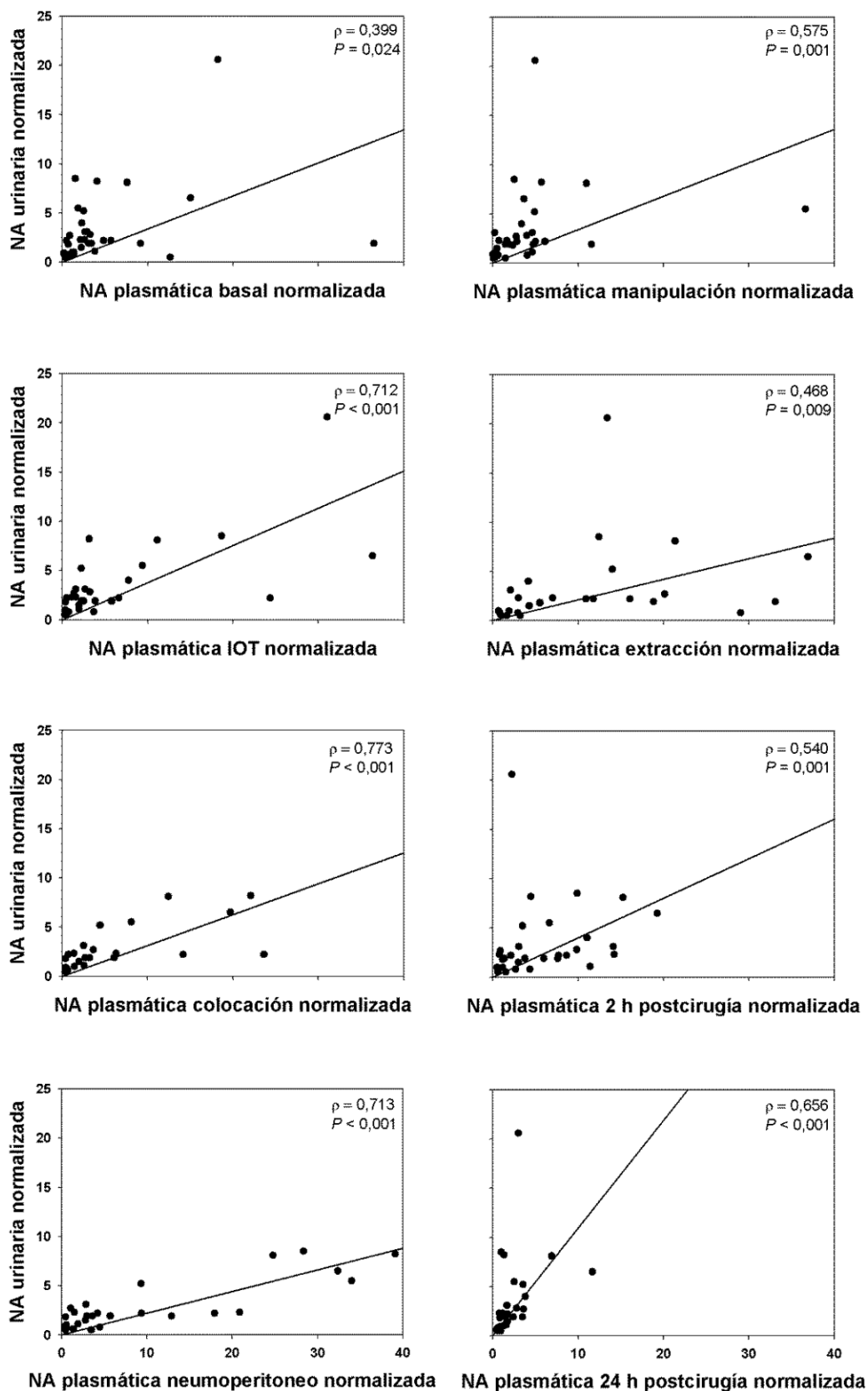


Figura 18. Correlación entre niveles de NA en orina de 24 horas (al diagnóstico) y NA plasmática (perioperatoria). IOT: intubación orotraqueal.

CORRELACIÓN ENTRE NIVELES DE ADRENALINA EN ORINA DE 24 HORAS Y NIVELES PLASMÁTICOS PERIOPERATORIOS

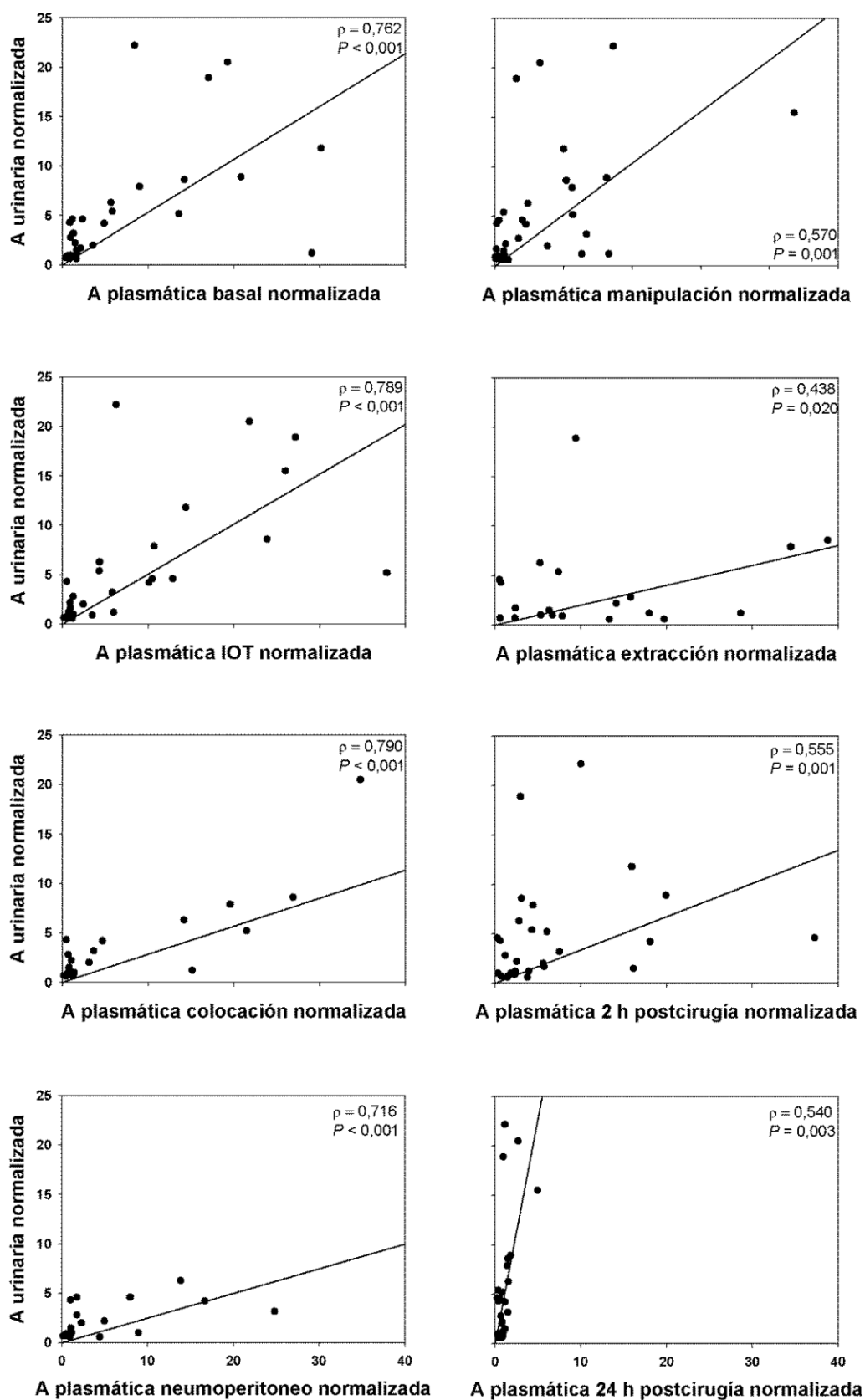


Figura 19. Correlación entre niveles de A en orina de 24 horas (al diagnóstico) y A plasmática (perioperatoria). IOT: intubación orotraqueal.

CORRELACIÓN ENTRE TAMAÑO PHEO/PG Y NORADRENALINA PLASMÁTICA PERIOPERATORIA

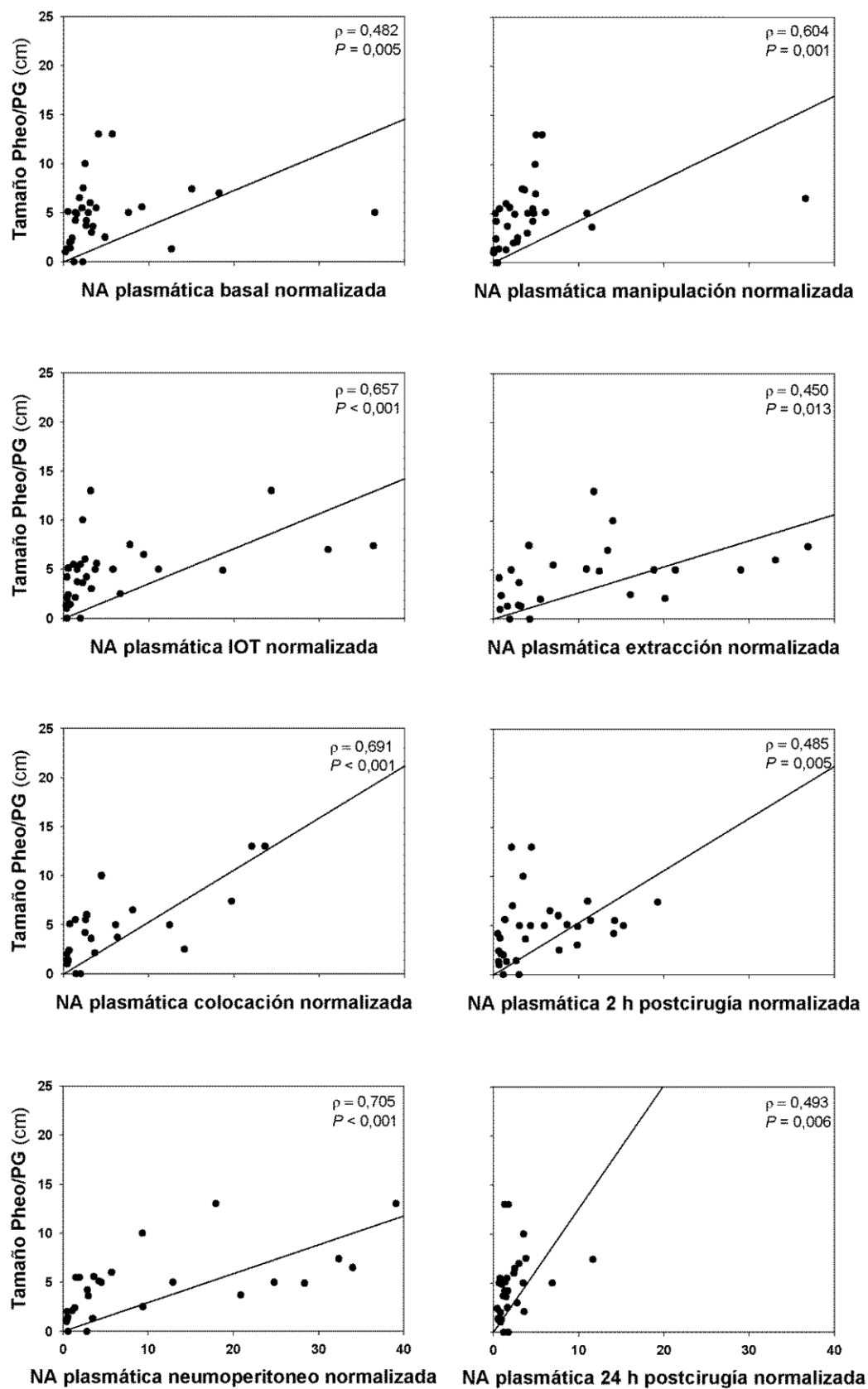


Figura 20. Correlación entre tamaño del Pheo/PG y niveles de NA plasmática (perioperatoria). IOT: intubación orotraqueal.

CORRELACIÓN ENTRE TAMAÑO DE PHEO/PG Y ADRENALINA PLASMÁTICA PERIOPERATORIA

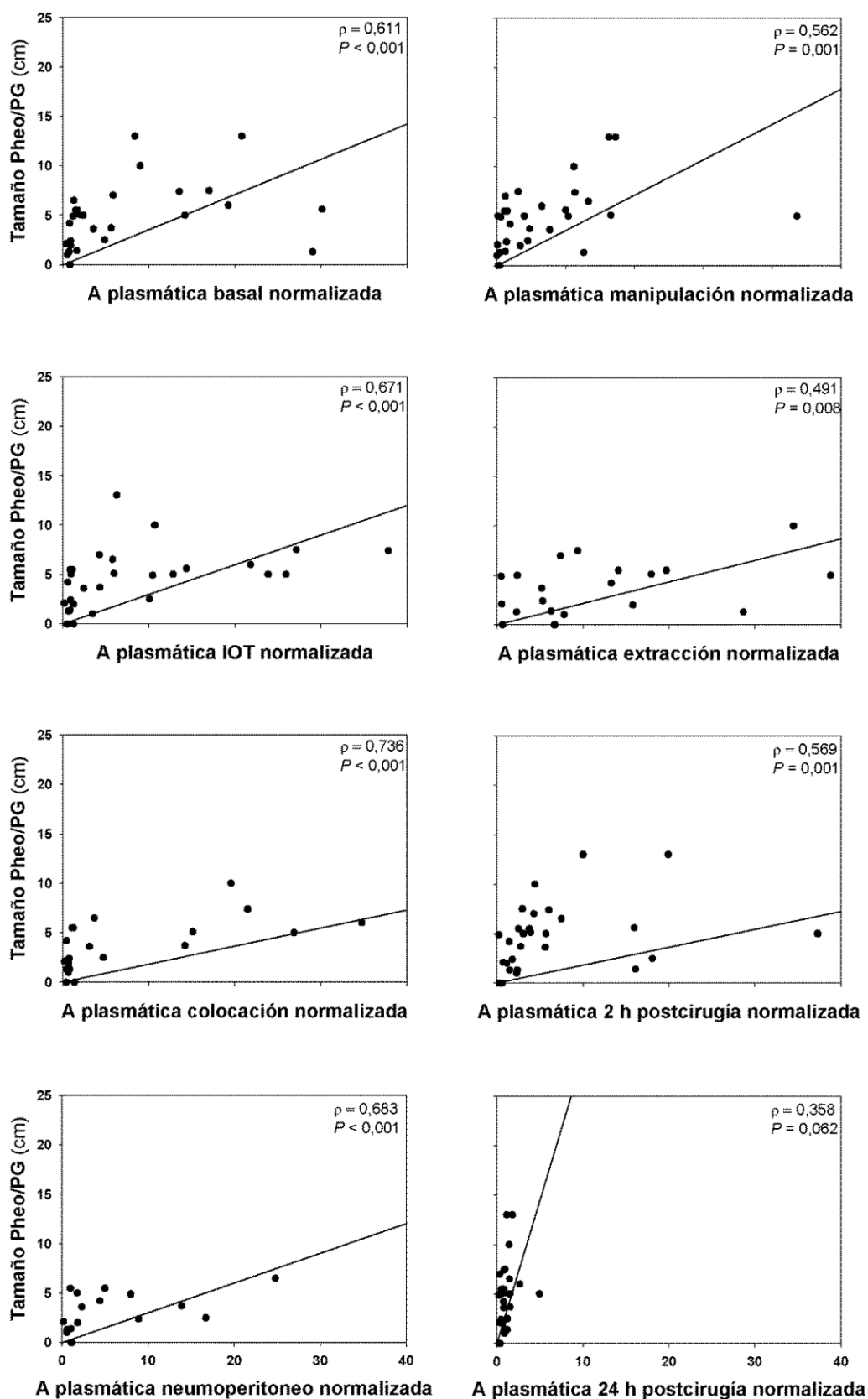


Figura 21. Correlación entre tamaño del Pheo/PG y niveles de NA plasmática (perioperatoria). IOT: intubación orotraqueal.

3.4. Niveles de catecolaminas urinarias y plasmáticas preoperatorias según lateralidad.

Dada la correlación existente entre tamaño-CTCs urinarias-CTCs plasmáticas y que los Pheos derechos resecados laparoscópicamente en nuestra serie fueron de mayor tamaño que los izquierdos, analizamos los niveles de CTCs urinarias preoperatorias y plasmáticas “basales” según lateralidad.

En nuestra serie laparoscópica, entre los 24 pacientes que tienen realizado estudio de CTCs intraoperatorio, objetivamos un mayor tamaño de las lesiones derechas ($P = 0,028$), las cuales presentan mayores niveles preoperatorios de CTCs en orina y plasmáticas, alcanzando significación la diferencia en A plasmática basal (**Tabla 26**). En los controles, donde no hay diferencia en el tamaño según la lateralidad, son las lesiones izquierdas las que más A secretan, aunque dentro de límites del rango de la normalidad.

Tabla 26. Comparativa tamaño-secreción preoperatoria entre Pheos unilaterales laparoscópicos derechos e izquierdos.

Pheo/PGs	Derechos	Izquierdos ^a	P
N	12	12	
Tamaño (cm)	5,5 ± 3,3	2,8 ± 2,3	0,028
CTCS urinarias			
NA ^b	2,8 ± 2,3	2,0 ± 1,6	0,281
A ^b	6,3 ± 6,3	2,5 ± 2,0	0,068
CTCS plasmáticas basales			
NA ^b	6,6 ± 10,0	2,9 ± 4,1	0,256
A ^b	55,4 ± 159,4	2,7 ± 3,8	0,015

^a Dos lesiones izquierdas no se objetivaron en TC ni RM (se les adjudica un tamaño de 0 cm) y fueron localizadas mediante ^{123/131}MIBG. Excluidos los dos pacientes en los que no se determinaron CTCs plasmáticas.

^b Valores de NA y A normalizados.

Tabla 27. Comparativa tamaño-secreción preoperatoria entre controles unilaterales laparoscópicos derechos e izquierdos.

Controles	Derechos	Izquierdos	P
n	4	8	
Tamaño (cm)	3,1 ± 1,0	2,7 ± 2,1	0,461
CTCS plasmáticas basales			
NA ^a	0,5 ± 0,3	0,5 ± 0,3	0,562
A ^a	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,012

^a Valores de NA y A normalizados.

4. Perfil de secreción de catecolaminas y análisis hemodinámico perioperatorio en cirugía laparoscópica unilateral

En los pacientes intervenidos laparoscópicamente de Pheo unilateral se realizó un análisis mediante modelos lineales generales de medidas repetidas según se describe en la sección de análisis estadístico introduciendo como variable dependiente los datos hemodinámicos y resultados de CTCs plasmáticas en los diferentes momentos quirúrgicos (análisis intrasujetos) y se evalúan las diferencias entre casos (Pheos unilaterales intervenidos laparoscópicamente) y controles (análisis intersujetos) con el objetivo de determinar el potencial efecto de la cirugía laparoscópica sobre estas variables dependientes. De igual forma, con objeto de identificar subgrupos de pacientes que secreten mayor o menor cantidad de CTCs intraoperatorias y su efecto sobre la hemodinamia, se analizan los Pheos unilaterales resecados laparoscópicamente según localización (lesiones derechas e izquierdas), según motivo de diagnóstico (síntomas o por despistaje de enfermedad familiar), según tamaño (≥ 3 cm, ≥ 4 cm y ≥ 6 cm), presencia de HTA al diagnóstico y pacientes que reciben alfabloqueo de forma preoperatoria frente a los que no son alfabloqueados. También analizamos si existen diferencias según el gas inhalado empleado en la anestesia general (sevoflurano/desflurano), analgésico empleado en quirófano por el anestesista (fentanilo/remifentanilo), colocación o no de catéter epidural o el cirujano que realiza la intervención. Finalmente comparamos en términos de secreción y de hemodinamia los pacientes que presentan IHD intraoperatoria (PAS ≥ 160 mmHg + PAM < 60 mmHg o necesidad de amins intraoperatorias) frente a los que no cumplen criterios de IHD.

4.1. Feocromocitomas vs controles

Niveles de catecolaminas

Se evidenciaron cambios significativos en el global de pacientes a lo largo de los distintos momentos de la cirugía en los valores de A normalizada y en el incremento de A respecto a niveles basales. Los cambios en los valores de NA normalizada y en el incremento sobre el valor basal de NA no fue significativa (**Figura 22**).

Al comparar la descarga de CTCs entre los Pheos unilaterales intervenidos laparoscópicamente y los controles, se observa una mayor secreción en el primer grupo, con mayores concentraciones de NA y A durante todo el acto quirúrgico, así como mayores incrementos porcentuales de NA y A durante la manipulación en relación a los controles, siendo significativa la diferencia entre ambos grupos únicamente en los valores de A.

Parámetros hemodinámicos

Existen diferencias significativas en los valores de la PAS y PAM, no en la FC, en los distintos momentos quirúrgicos definidos.

Los valores de PAS y la PAM se comportan en los pacientes intervenidos de Pheo unilateral por vía laparoscópica de distinta manera que los controles en los distintos

momentos de la cirugía. Se observa una tendencia a la significación ($P = 0,07$) en los valores de PAD. La diferencia estriba en que los Pheos inician la cirugía con una menor PA, presentan una mayor PA durante el neumoperitoneo y la manipulación, y una menor PA a las dos horas de finalizar la cirugía que los controles. No existieron diferencias significativas entre casos y controles en relación a la FC.

4.2. Feocromocitomas derechos frente a izquierdos

Estudio de catecolaminas

Existieron cambios significativos en el global de pacientes a lo largo del acto quirúrgico en todas las variables estudiadas (NA y A normalizadas e incrementos de NA y A).

La **Figura 23** muestra la mayor secreción de los Pheos unilaterales derechos (que presentan mayores niveles de NA y A normalizadas e incrementos de NA y A durante la manipulación) en relación a los izquierdos, aunque esta diferencia alcanzó la significación estadística sólo en el caso de la A normalizada. También se observó una tendencia a la significación ($P = 0,05$) en los niveles de NA normalizada.

Parámetros hemodinámicos

De nuevo existió un cambio significativo a lo largo del acto quirúrgico en el global de pacientes en todas las variables evaluadas (PAS, PAD, PAM y FC), aunque sin diferencias significativas en función de la lateralidad de la lesión.

SECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA Y PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE INTERVENCIÓN LAPAROSCÓPICA

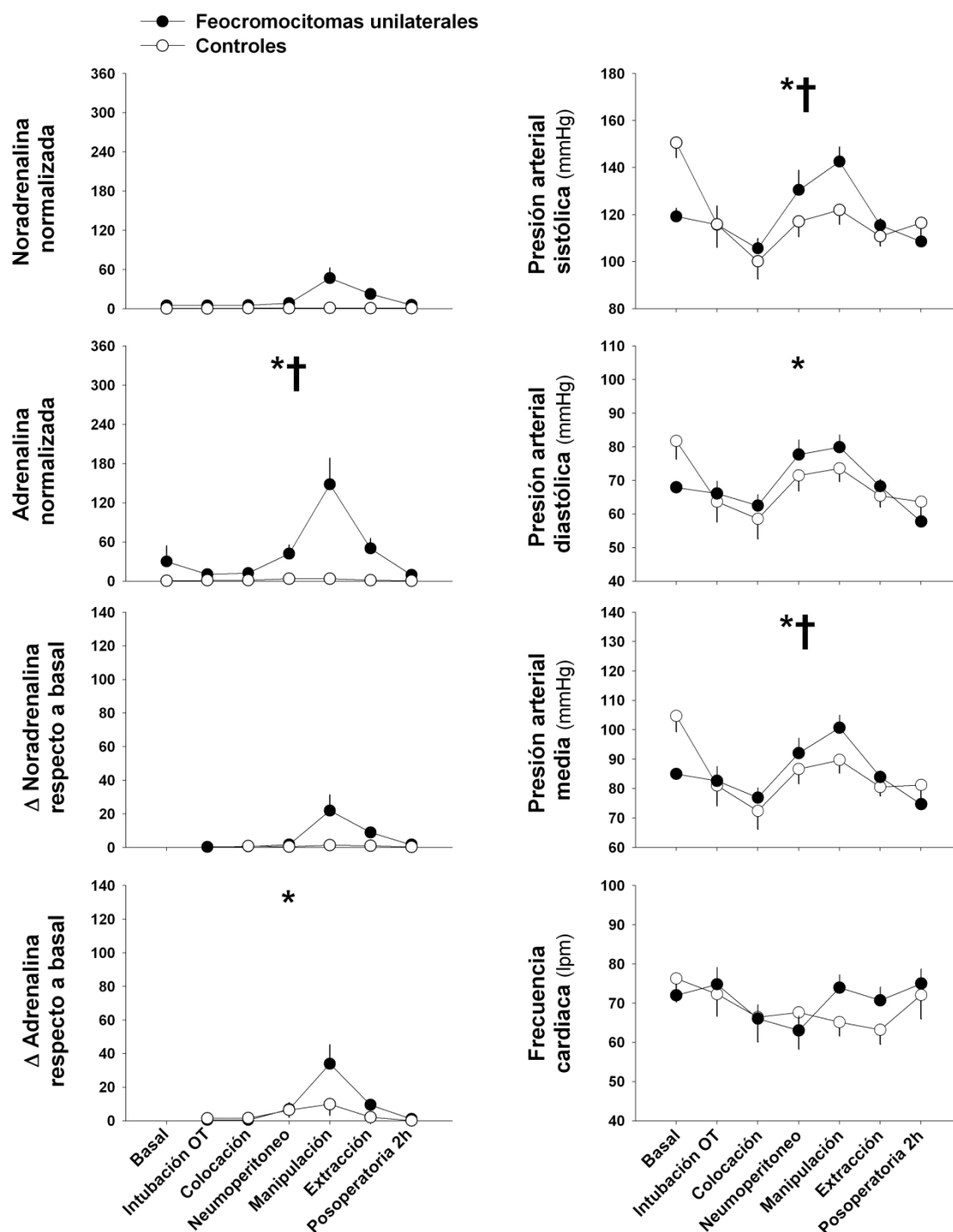


Figura 22. Comparación mediante modelos lineales generales para variables repetidas (secreción catecolaminérgica y parámetros hemodinámicos) entre Pheos unilaterales (n = 24) y controles (n = 9) durante intervención laparoscópica en los distintos momentos de la cirugía expresados en media \pm error estándar. Δ : incremento; OT: orotraqueal; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio.

* efecto global significativo. † interacción entre variables significativa.

SECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA Y PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE INTERVENCIÓN LAPAROSCÓPICA EN FUNCIÓN DE LA LATERALIDAD DE LA LESIÓN

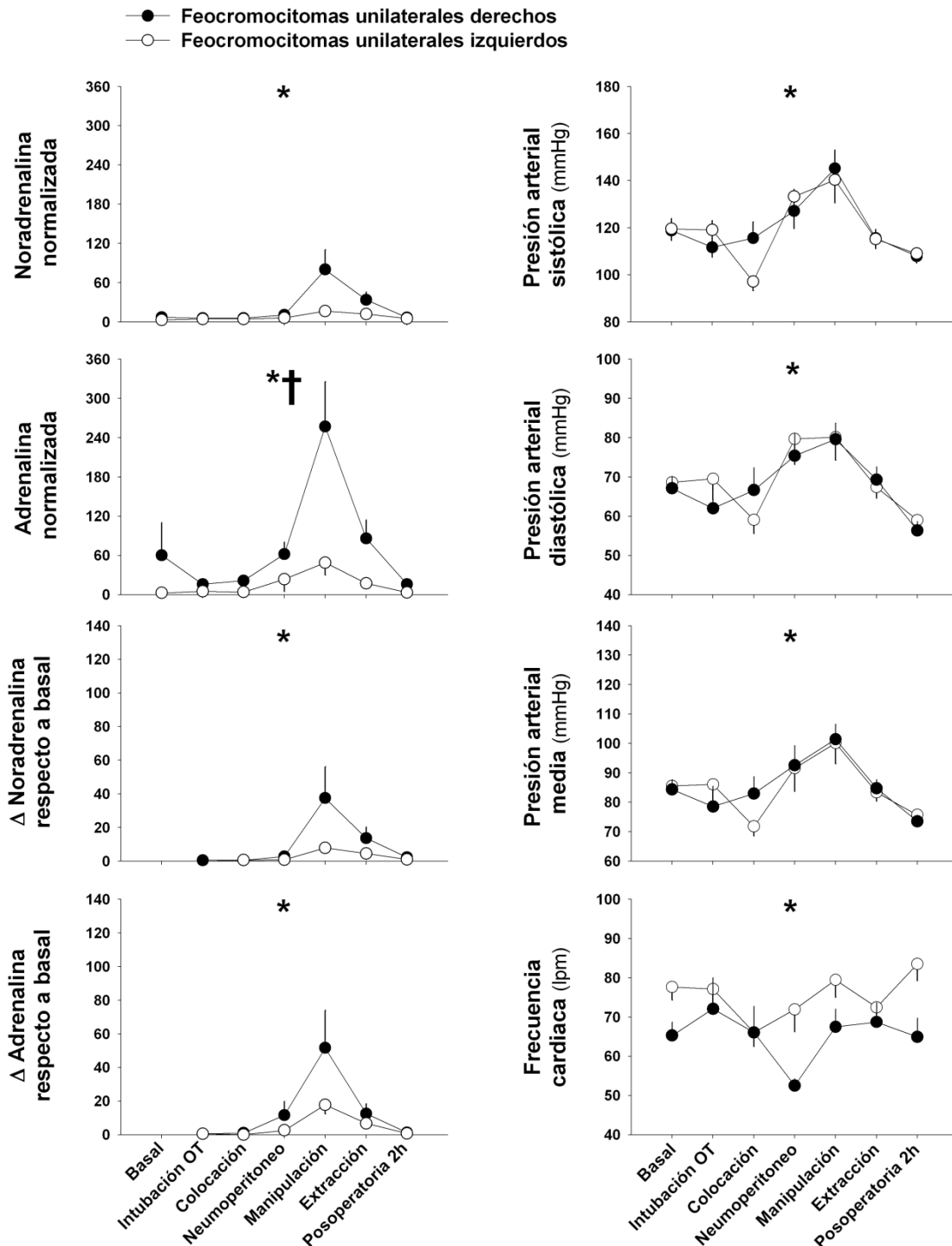


Figura 23. Comparación mediante modelos lineales generales para variables repetidas (secreción catecolaminérgica y parámetros hemodinámicos) entre Pheos unilaterales derechos ($n = 11$) e izquierdos ($n = 13$) durante intervención laparoscópica en los distintos momentos de la cirugía expresados en media \pm error estándar. Δ : incremento; OT: orotraqueal; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio.

* efecto global significativo. † interacción entre variables significativa.

4.3. Feocromocitomas diagnosticados por síntomas

Estudio de catecolaminas

Se observó un cambio significativo en los valores medios de catecolaminas plasmáticas, tanto NA como A, a lo largo del acto quirúrgico.

En la **Figura 24** se observa una mayor secreción en la manipulación de los Pheos que han sido diagnosticados por presentar síntomas (mayores niveles de NA y A normalizadas así como mayores incrementos de NA y A con respecto a valores basales) en comparación con los pacientes diagnosticados en el despistaje por síndromes familiares o de forma incidental, siendo significativa la diferencia en los valores de NA normalizada y en los incrementos de NA y A respecto a los valores basales, en relación principalmente con la manipulación y el neumoperitoneo.

Parámetros hemodinámicos

En el global de pacientes se observó un cambio significativo en los valores de PAS, PAD y PAM (no en la FC) en los distintos momentos quirúrgicos definidos.

En general, gráficamente los pacientes sintomáticos presentaron mayores valores de PAS, PAD y PAM, y estas diferencias tendieron a alcanzar la significación en el caso de la PAS ($P = 0,08$) y la PAM ($P = 0,07$).

4.4. Feocromocitomas diagnosticados por despistaje de enfermedad familiar

Estudio de catecolaminas

De nuevo se observó en el global de pacientes un cambio significativo en las concentraciones medias de catecolaminas plasmáticas determinadas en los diferentes momentos del acto quirúrgico, salvo en el incremento de la NA ($P = 0,06$).

La **Figura 25** muestra una menor secreción en el momento de manipulación de los Pheos que han sido diagnosticados en *screening* por síndromes hereditarios (que presentan menores niveles de NA y A normalizadas así como menores incrementos de NA y A durante la manipulación) en relación a los pacientes diagnosticados por síntomas o de forma incidental, con una tendencia a la significación estadística en el caso de los niveles de NA normalizada ($P = 0,09$) y de A normalizada ($P = 0,06$).

Parámetros hemodinámicos

Los parámetros hemodinámicos se modificaron significativamente a lo largo del acto quirúrgico en el global de pacientes, aunque sin diferencias significativas entre grupos de análisis.

SECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA Y PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE INTERVENCIÓN LAPAROSCÓPICA EN FUNCIÓN DEL DIAGNÓSTICO POR SÍNTOMAS

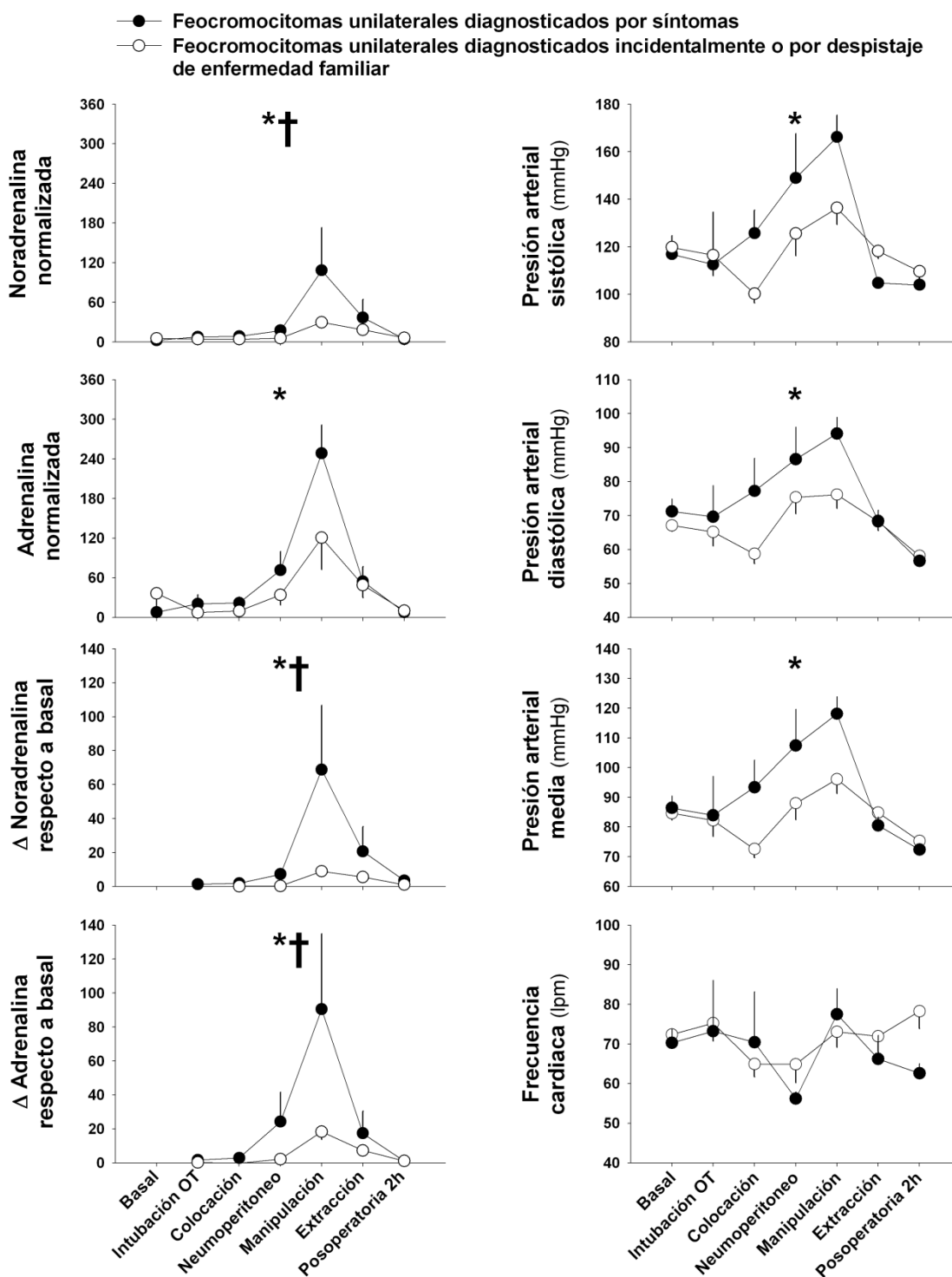


Figura 24. Comparación mediante modelos lineales generales para variables repetidas (secreción catecolaminérgica y parámetros hemodinámicos) entre Pheos unilaterales diagnosticados por presentar síntomas ($n = 5$) frente a los diagnosticados por *screening* o de forma incidental ($n = 19$) durante intervención laparoscópica en los distintos momentos de la cirugía expresados en media \pm error estándar. Δ : incremento; OT: orotraqueal; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio.

* efecto global significativo. † interacción entre variables significativa.

SECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA Y PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE INTERVENCIÓN LAPAROSCÓPICA EN FUNCIÓN DEL DIAGNÓSTICO POR DESPISTAJE DE ENFERMEDAD FAMILIAR

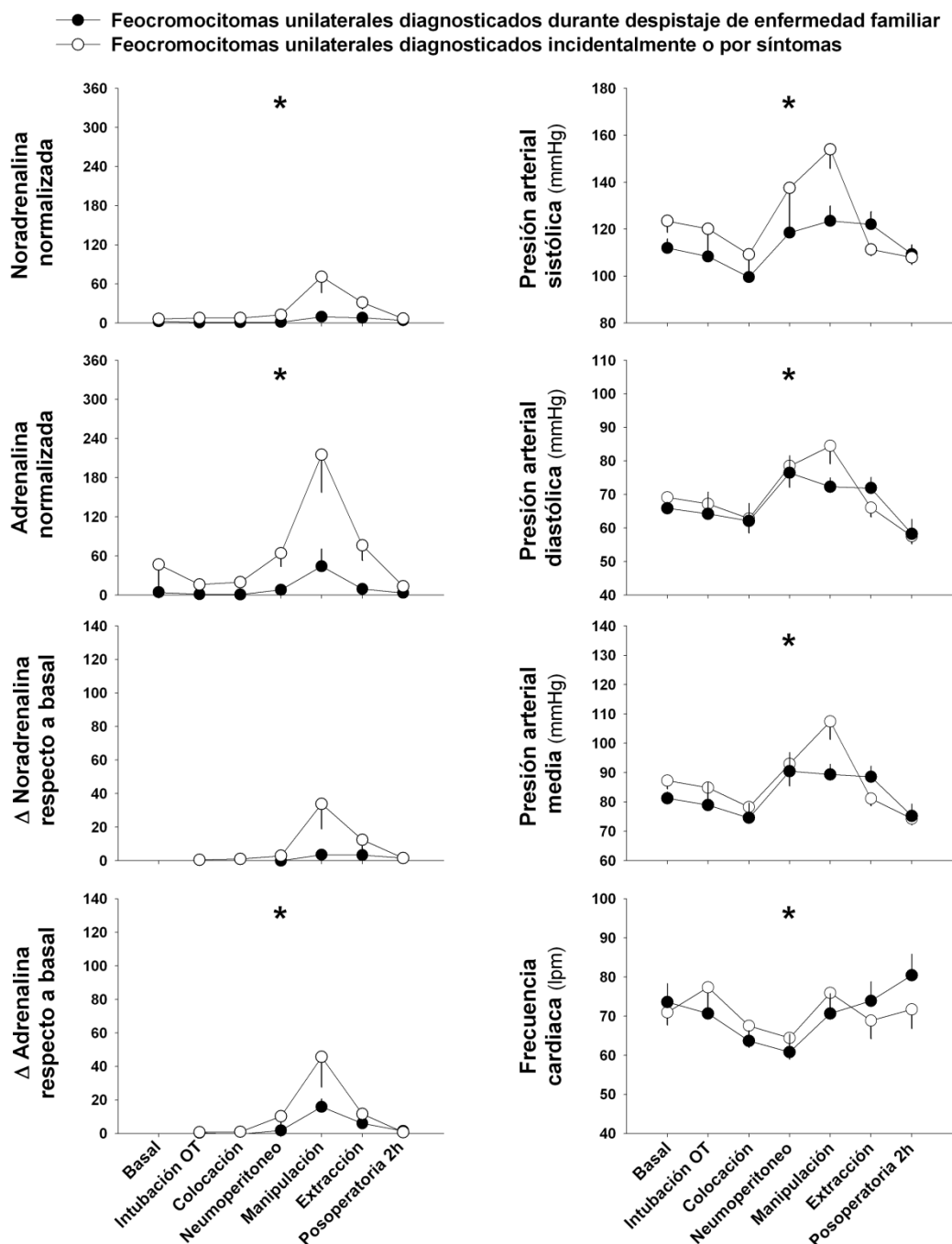


Figura 25. Comparación mediante modelos lineales generales para variables repetidas (secreción catecolaminérgica y parámetros hemodinámicos) entre Pheos unilaterales diagnosticados por *screening* ($n = 9$) y los diagnosticados por presencia de síntomas o de forma incidental ($n = 15$) durante intervención laparoscópica en los distintos momentos de la cirugía expresados en media \pm error estándar. Δ : incremento; OT: orotraqueal; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio.

* efecto global significativo.

4.5. Feocromocitomas ≥ 3 cm vs < 3 cm

Estudio de catecolaminas

Las concentraciones medias de catecolaminas experimentaron un cambio significativo entre los diferentes momentos del acto quirúrgico en el global de pacientes, independientemente del subgrupo de tamaño tumoral. En la **Figura 26** se observa una mayor secreción de los Pheos ≥ 3 cm (que presentan mayores niveles de NA y A normalizadas así como mayores incrementos de NA y A durante la manipulación) en relación a los < 3 cm, que alcanzó la significación estadística en el caso de la A normalizada, y una tendencia a la misma en el caso de la NA normalizada ($P = 0,07$).

Parámetros hemodinámicos

Existieron cambios significativos en el global de pacientes evaluados en los parámetros hemodinámicos, no así entre subgrupos de estudio.

4.6. Feocromocitomas ≥ 4 cm vs < 4 cm

Estudio de catecolaminas

De nuevo en este análisis se objetivaron cambios significativos entre momentos quirúrgicos en el global de pacientes. En la **Figura 27** se observa una mayor secreción durante la manipulación en el subgrupo de pacientes con Pheos ≥ 4 cm (que presentan mayores niveles de NA y A normalizadas así como mayores incrementos de NA y A durante la manipulación) en relación a los < 4 cm que alcanzó la significación estadística en el análisis de la A normalizada. La caída de los valores de A tras la resección en las lesiones ≥ 4 cm es más pronunciada que en las < 4 cm. La tendencia a la significación en las lesiones ≥ 3 cm en los valores de NA normalizada no se confirmó en las lesiones ≥ 4 cm.

Parámetros hemodinámicos

Existieron cambios significativos en el global de pacientes evaluados en los parámetros hemodinámicos, no así entre subgrupos de estudio.

SECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA Y PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE INTERVENCIÓN LAPAROSCÓPICA EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO RADIOLÓGICO DE LA LESIÓN

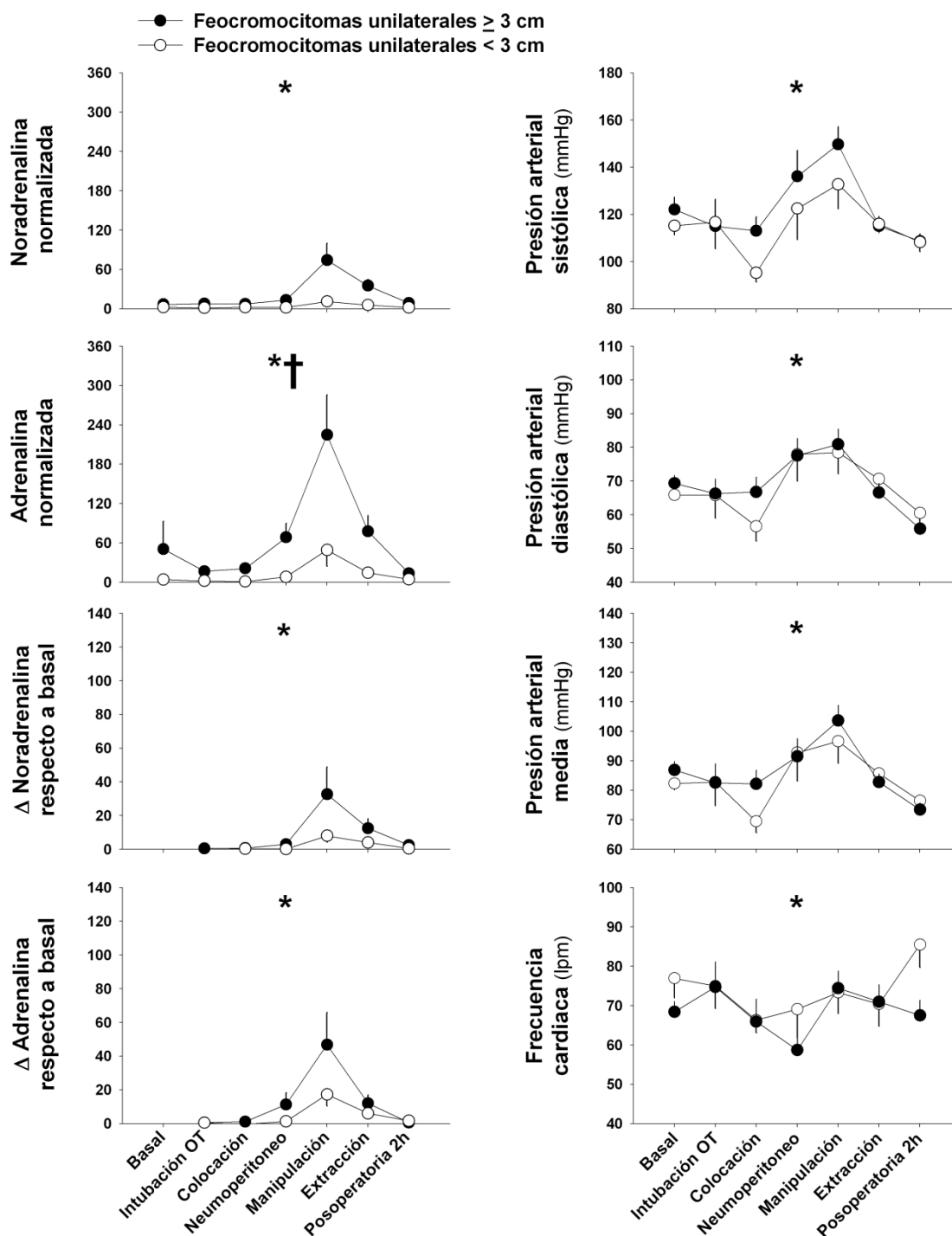


Figura 26. Comparación mediante modelos lineales generales para variables repetidas (secreción catecolaminérgica y parámetros hemodinámicos) entre Pheos unilaterales ≥ 3 cm ($n = 14$) frente a los < 3 cm ($n = 10$) durante intervención laparoscópica en los distintos momentos de la cirugía expresados en media \pm error estándar. Δ : incremento; OT: orotraqueal; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio.

* efecto global significativo. † interacción entre variables significativa.

SECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA Y PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE INTERVENCIÓN LAPAROSCÓPICA EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO RADIOLÓGICO DE LA LESIÓN

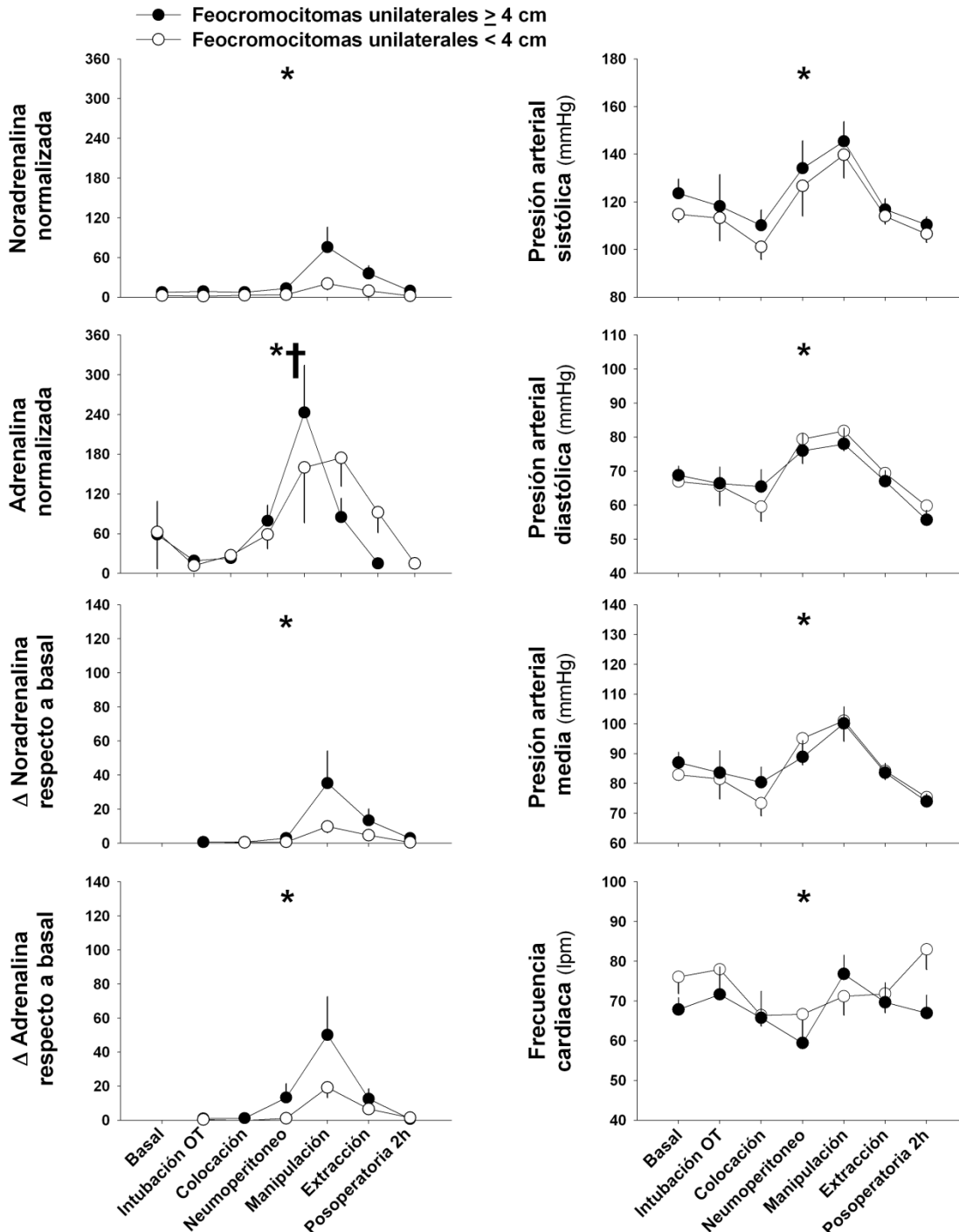


Figura 27. Comparación mediante modelos lineales generales para variables repetidas (secreción catecolaminérgica y parámetros hemodinámicos) entre Pheos unilaterales ≥ 4 cm ($n = 12$) frente a los < 4 cm ($n = 12$) durante intervención laparoscópica en los distintos momentos de la cirugía expresados en media \pm error estándar. Δ : incremento; OT: orotraqueal; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio.

* efecto global significativo. † interacción entre variables significativa.

4.7. Feocromocitomas ≥ 6 cm vs < de 6 cm

Estudio de catecolaminas

Se observaron cambios significativos en el global de pacientes evaluados en las concentraciones e incrementos de catecolaminas plasmáticos, no así entre subgrupos de estudio, salvo una tendencia a la significación en el caso de la NA normalizada (**Figura 28**).

Parámetros hemodinámicos

Existieron cambios significativos en el global de pacientes evaluados en los parámetros hemodinámicos, no así entre subgrupos de estudio. En el análisis de la interacción del momento quirúrgico y subgrupo de estudio sólo se alcanzó la significación estadística en el análisis de la FC.

4.8. Feocromocitomas hipertensos vs feocromocitomas normotensos

Estudio de catecolaminas

En la **Figura 29** se muestra como existieron cambios significativos a lo largo del acto quirúrgico en los parámetros de secreción catecolaminérgica, con una tendencia a la significación entre los subgrupos de estudio y momento quirúrgico en el caso de la NA normalizada.

Parámetros hemodinámicos

Existieron cambios significativos en el global de pacientes evaluados en los parámetros hemodinámicos, no así entre subgrupos de estudio.

SECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA Y PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE INTERVENCIÓN LAPAROSCÓPICA EN FUNCIÓN DEL TAMAÑO RADIOLÓGICO DE LA LESIÓN

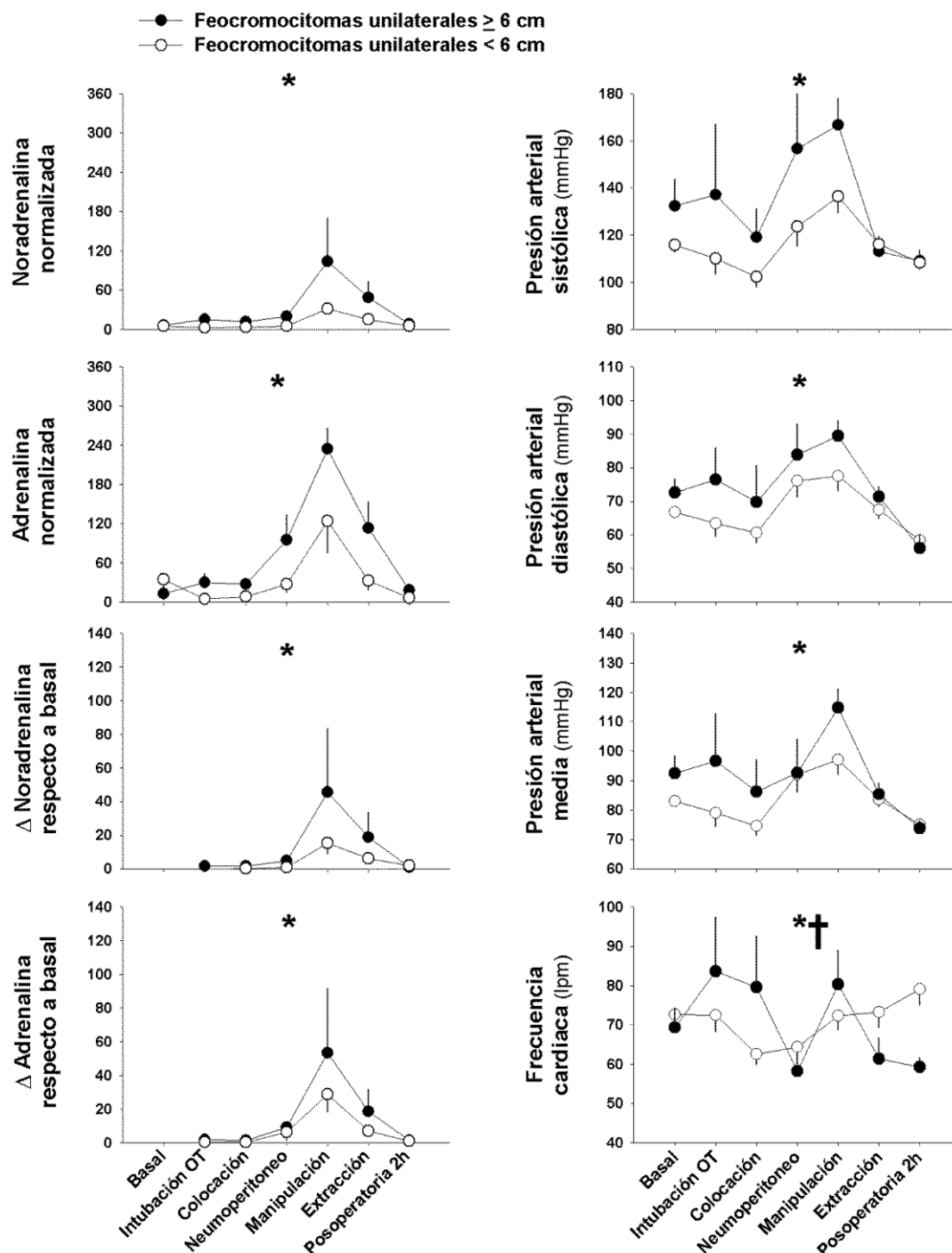


Figura 28. Comparación mediante modelos lineales generales para variables repetidas (secreción catecolaminérgica y parámetros hemodinámicos) entre Pheos unilaterales ≥ 6 cm ($n = 5$) frente a los < 6 cm ($n = 19$) durante intervención laparoscópica en los distintos momentos de la cirugía expresados en media \pm error estándar: Δ : incremento; OT: orotraqueal; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio.

* efecto global significativo. † interacción entre variables significativa.

SECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA Y PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE INTERVENCIÓN LAPAROSCÓPICA EN PACIENTES CON FEOCROMOCITOMAS UNILATERALES EN FUNCIÓN DEL DIAGNÓSTICO PREVIO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL

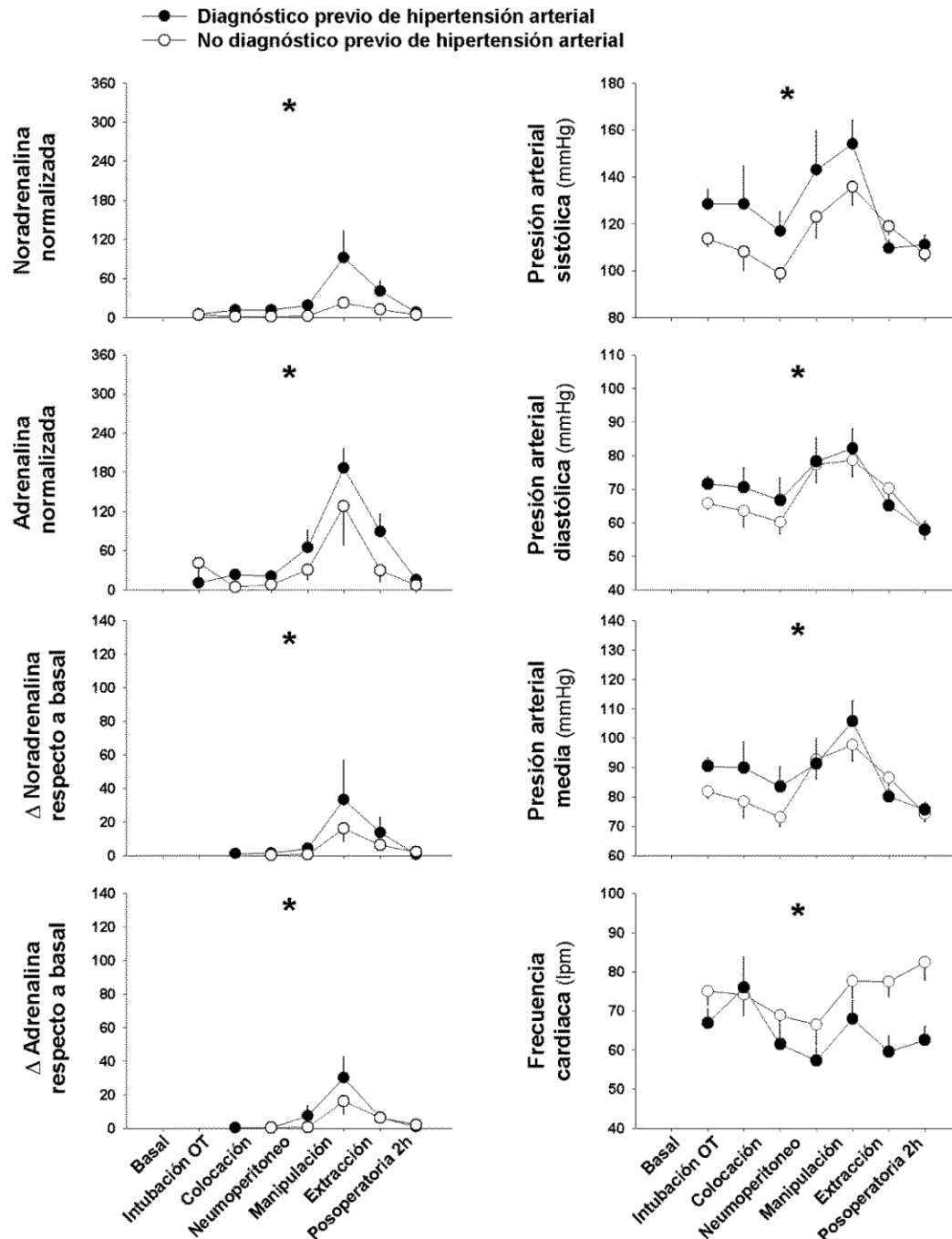


Figura 29. Comparación mediante modelos lineales generales para variables repetidas (secreción catecolaminérgica y parámetros hemodinámicos) entre Pheos unilaterales hipertensos ($n = 9$) frente a normotensos ($n = 15$) durante intervención laparoscópica en los distintos momentos de la cirugía expresados en media \pm error estándar. Δ : incremento; OT: orotraqueal; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio.

* efecto global significativo. † interacción entre variables significativa.

4.9. Feocromocitomas preparados con alfabloqueantes vs calcioantagonistas

Estudio de catecolaminas

En el global de pacientes los cambios observado sólo alcanzaron la significación estadística en el caso del incremento de A respecto a los valores basales, aunque la variación en las concentraciones de A normalizada quedó cerca de la significación estadística ($P = 0,054$). Asimismo las diferencias de comportamiento a lo largo de la cirugía entre aquellos pacientes preparados con alfabloqueantes y aquellos exclusivamente con calcioantagonistas tendieron a la significación en el caso de las concentraciones normalizadas de NA.

Parámetros hemodinámicos

Se observaron cambios significativos en el global de pacientes evaluados en los parámetros hemodinámicos a lo largo del acto quirúrgico, no así entre subgrupos de estudio (**Figura 30**).

4.10. Factor cirujano

Estudio de catecolaminas

Se observaron cambios significativos en el global de pacientes evaluados en las variables de secreción catecolaminérgica evaluadas a lo largo del acto quirúrgico (**Figura 30**). No existió una influencia significativa del cirujano que realizó la intervención salvo una tendencia a mostrar diferencias en el caso de la NA y A normalizadas.

Parámetros hemodinámicos

Se observaron cambios significativos en el global de pacientes evaluados en los parámetros hemodinámicos a lo largo del acto quirúrgico, salvo en el caso de la FC, no así entre subgrupos de estudio (**Figura 31**).

4.11. Feocromocitomas con catéter epidural

Estudio de catecolaminas

Se evidenciaron cambios significativos entre los distintos momentos de la cirugía en los niveles de A normalizada e incremento de A, con una tendencia a la significación del incremento de NA, además de una tendencia a la significación en las diferencias en las concentraciones de A normalizada entre aquellos pacientes intervenidos con o sin catéter epidural.

Parámetros hemodinámicos

Existieron cambios significativos en el global de pacientes evaluados en los parámetros hemodinámicos (salvo en la FC), no así entre subgrupos de estudio (**Figura 32**).

SECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA Y PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE INTERVENCIÓN LAPAROSCÓPICA EN FUNCIÓN DE LA PREPARACIÓN FARMACOLÓGICO PREQUIRÚRGICA

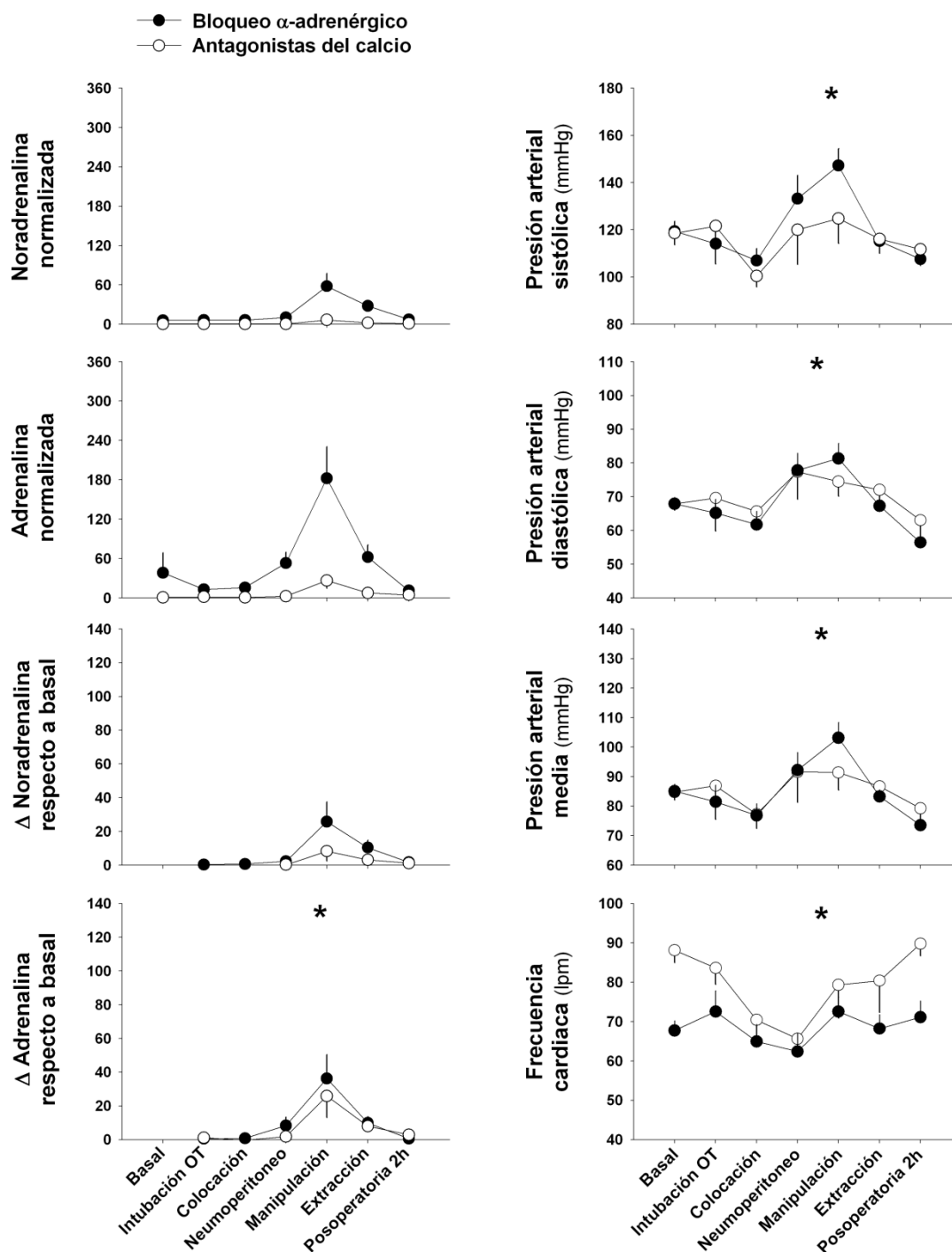


Figura 30. Comparación mediante modelos lineales generales para variables repetidas (secreción catecolaminérgica y parámetros hemodinámicos) entre Pheos unilaterales preparados farmacológicamente con alfabloqueantes ($n = 19$) vs antagonistas del calcio ($n = 5$) durante intervención laparoscópica en los distintos momentos de la cirugía expresados en media \pm error estándar. Δ : incremento; OT: orotraqueal; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio.

* efecto global significativo. † interacción entre variables significativa.

SECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA Y PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE INTERVENCIÓN LAPAROSCÓPICA EN FUNCIÓN DEL CIRUJANO

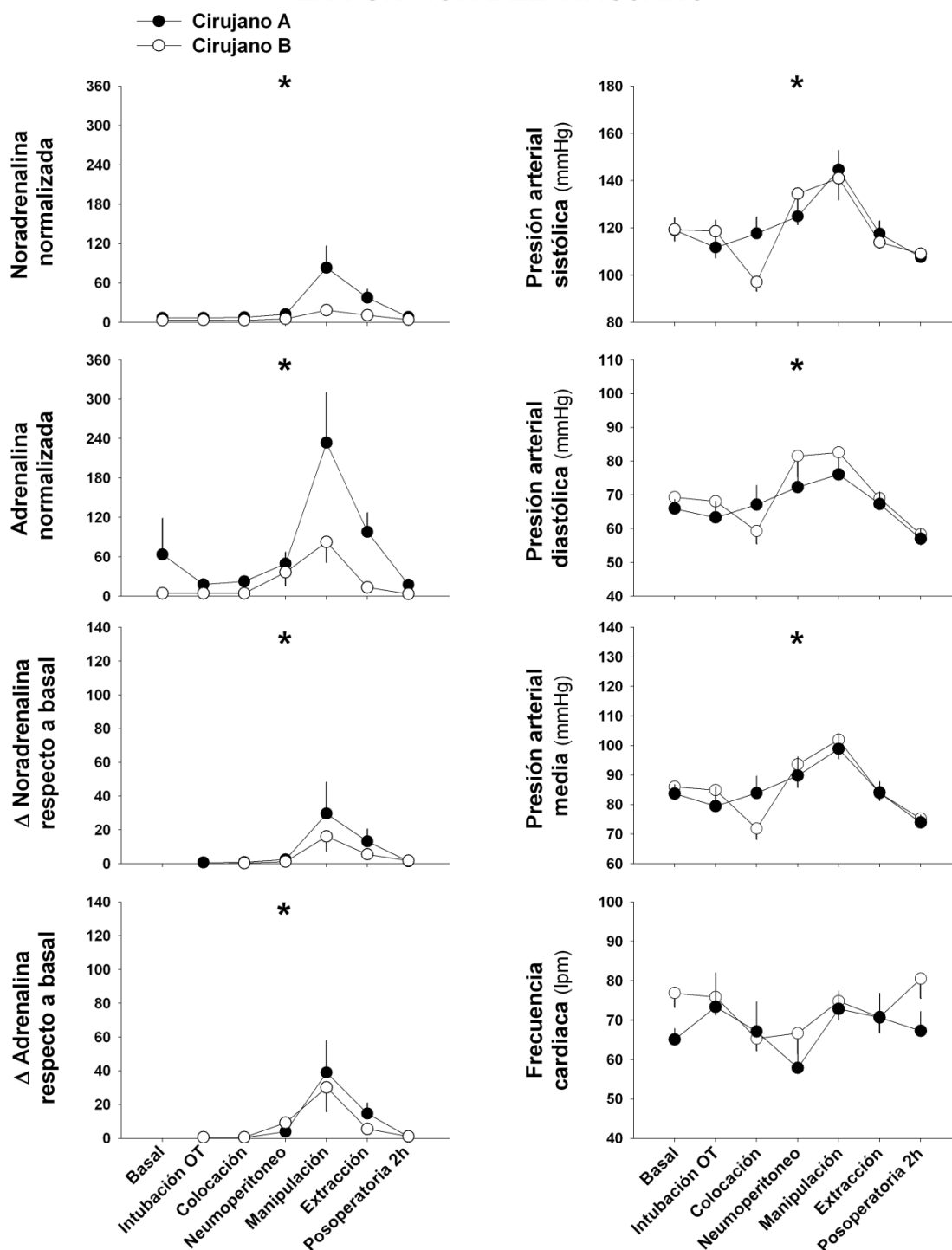


Figura 31. Comparación mediante modelos lineales generales para variables repetidas (secreción catecolaminérgica y parámetros hemodinámicos) entre Pheos unilaterales según cirujano durante intervención laparoscópica (cirujano A n = 10 vs cirujano B n = 14) en los distintos momentos de la cirugía expresados en media \pm error estándar. Δ : incremento; OT: orotraqueal; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio.

* efecto global significativo. † interacción entre variables significativa.

SECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA Y PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE INTERVENCIÓN LAPAROSCÓPICA EN PACIENTES CON FEOCROMOCITOMAS UNILATERALES Y EMPLEO DE CATETER EPIDURAL DURANTE LA CIRUGÍA

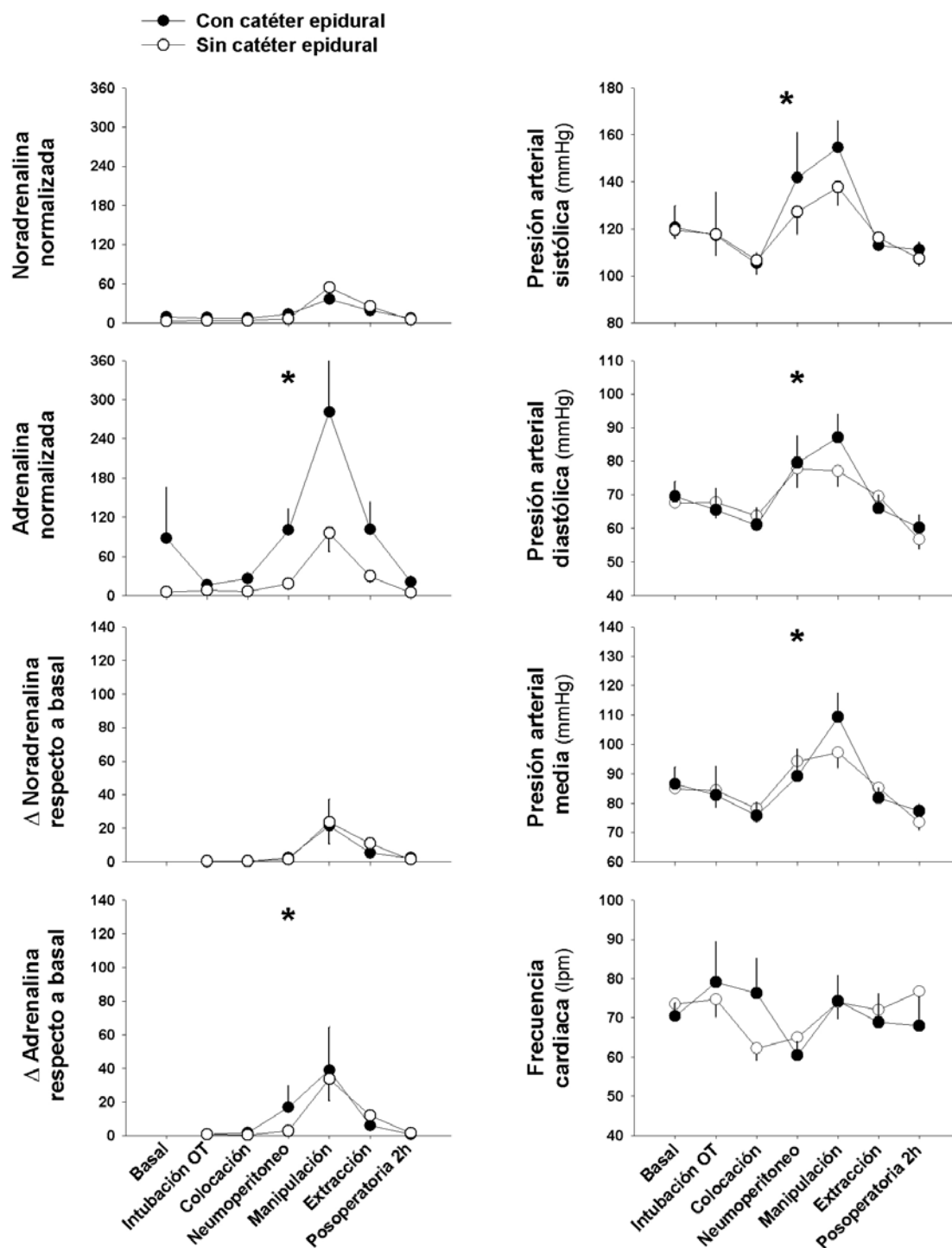


Figura 32. Comparación mediante modelos lineales generales para variables repetidas (secreción catecolaminérgica y parámetros hemodinámicos) entre Pheos unilaterales con ($n = 7$) o sin catéter epidural ($n = 16$) durante intervención laparoscópica en los distintos momentos de la cirugía expresados en media \pm error estándar. Δ : incremento; OT: orotraqueal; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio.

* efecto global significativo. † interacción entre variables significativa.

4.12. Análisis según analgésico intraoperatorio (fentanilo vs remifentanilo)

Estudio de catecolaminas

Se observaron cambios significativos en el global de pacientes evaluados en las variables de secreción catecolaminérgica evaluadas a lo largo del acto quirúrgico, no así entre subgrupos de estudio (**Figura 33**).

Parámetros hemodinámicos

Se observaron cambios significativos en el global de pacientes evaluados en los parámetros hemodinámicos a lo largo del acto quirúrgico, salvo en el caso de la FC, no así entre subgrupos de estudio.

4.13. Análisis según gas halogenado intraoperatorio (sevoflurano vs desflurano)

Estudio de catecolaminas

Se observaron cambios significativos en el global de pacientes evaluados en las variables de secreción catecolaminérgica evaluadas a lo largo del acto quirúrgico, no así entre subgrupos de estudio (**Figura 34**).

Parámetros hemodinámicos

Se observaron cambios significativos en el global de pacientes evaluados en los parámetros hemodinámicos a lo largo del acto quirúrgico, no así entre subgrupos de estudio.

4.14. Inestabilidad hemodinámica o necesidad de aminas intraoperatorias

Se define inestabilidad hemodinámica intraoperatoria como una PAS \geq 160 mmHg y PAM \leq 60 mmHg o necesidad de aminas intraoperatorias.

Estudio de catecolaminas

Se observaron cambios significativos en el global de pacientes evaluados en las variables de secreción catecolaminérgica evaluadas a lo largo del acto quirúrgico, no así entre subgrupos de estudio (**Figura 35**).

Parámetros hemodinámicos

Se observaron cambios significativos en el global de pacientes evaluados en los parámetros hemodinámicos a lo largo del acto quirúrgico, salvo en el caso de la FC, no así entre subgrupos de estudio.

SECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA Y PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE INTERVENCIÓN LAPAROSCÓPICA EN PACIENTES CON FEOCROMOCITOMAS UNILATERALES EN FUNCIÓN DE TRATAMIENTO ANALGÉSICO DURANTE ANALGESIA

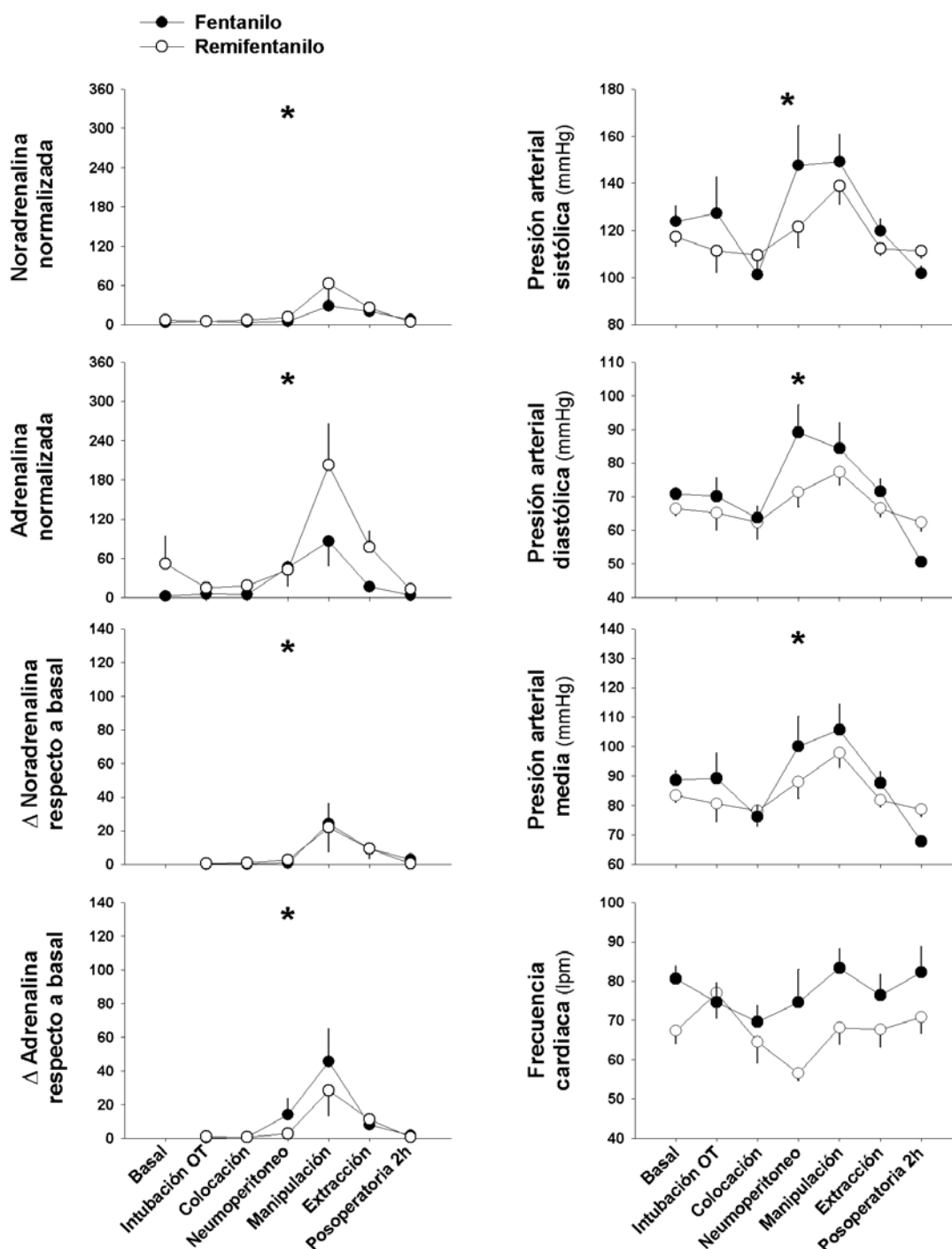


Figura 33. Comparación mediante modelos lineales generales para variables repetidas (secreción catecolaminérgica y parámetros hemodinámicos) entre Pheos unilaterales según el tratamiento analgésico (fentanilo $n = 9$ vs remifentanilo $n = 14$) durante intervención laparoscópica en los distintos momentos de la cirugía expresados en media \pm error estándar. Δ : incremento; OT: orotraqueal; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio.

* efecto global significativo. † interacción entre variables significativa.

SECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA Y PARÁMETROS HEMODINÁMICOS DURANTE INTERVENCIÓN LAPAROSCÓPICA EN PACIENTES CON FEOCROMOCITOMAS UNILATERALES EN FUNCIÓN DEL GAS HALOGENADO

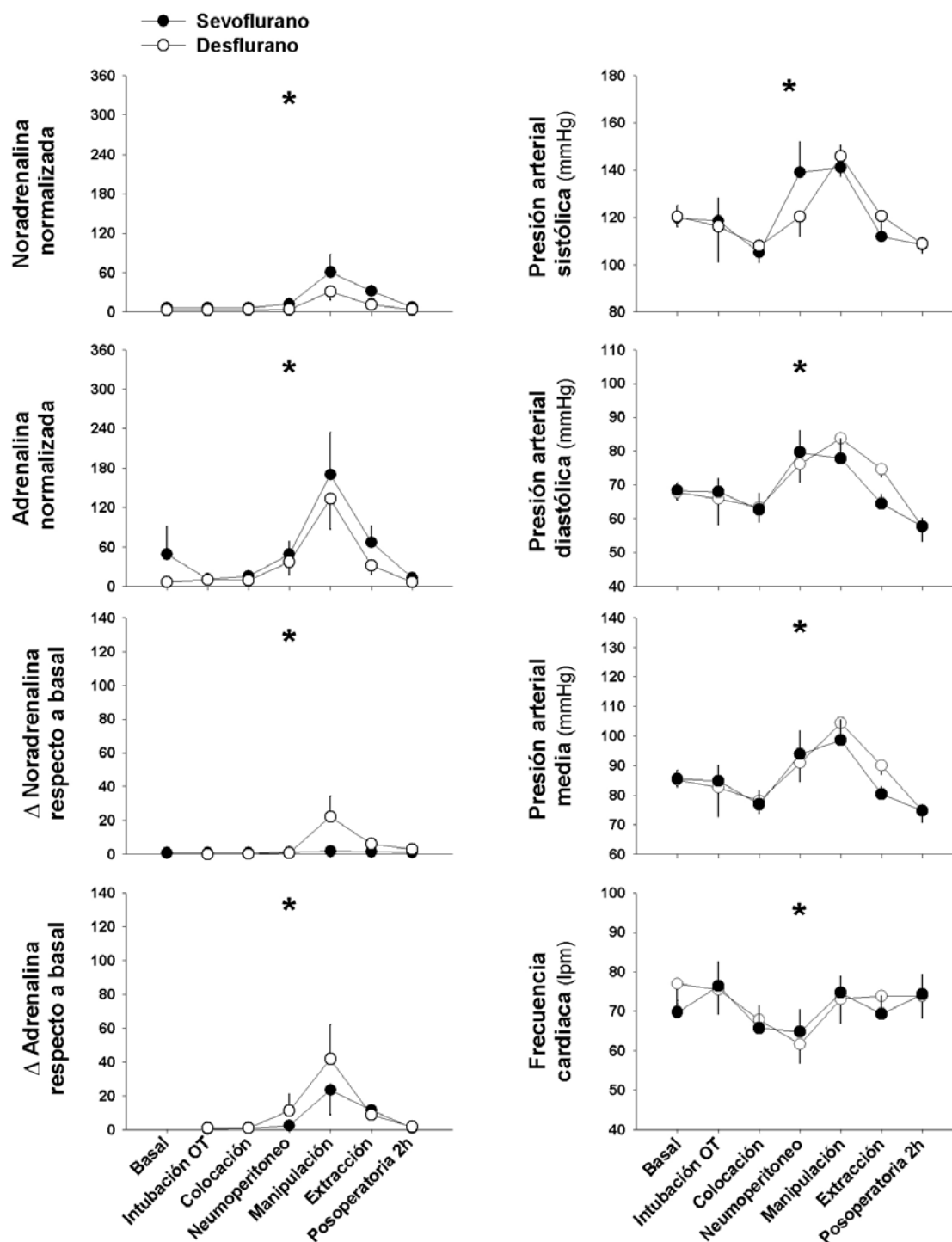


Figura 34. Comparación mediante modelos lineales generales para variables repetidas (secreción catecolaminérgica y parámetros hemodinámicos) entre Pheos unilaterales según el gas halogenado empleado (sevoflurano $n = 14$ vs desflurano $n = 9$) durante intervención laparoscópica en los distintos momentos de la cirugía expresados en media \pm error estándar. Δ : incremento; OT: orotraqueal; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio.

* efecto global significativo. † interacción entre variables significativa.

SECRECIÓN CATECOLAMINÉRGICA DURANTE INTERVENCIÓN LAPAROSCÓPICA Y PRESENCIA DE CRITERIOS DE INESTABILIDAD HEMODINÁMICA

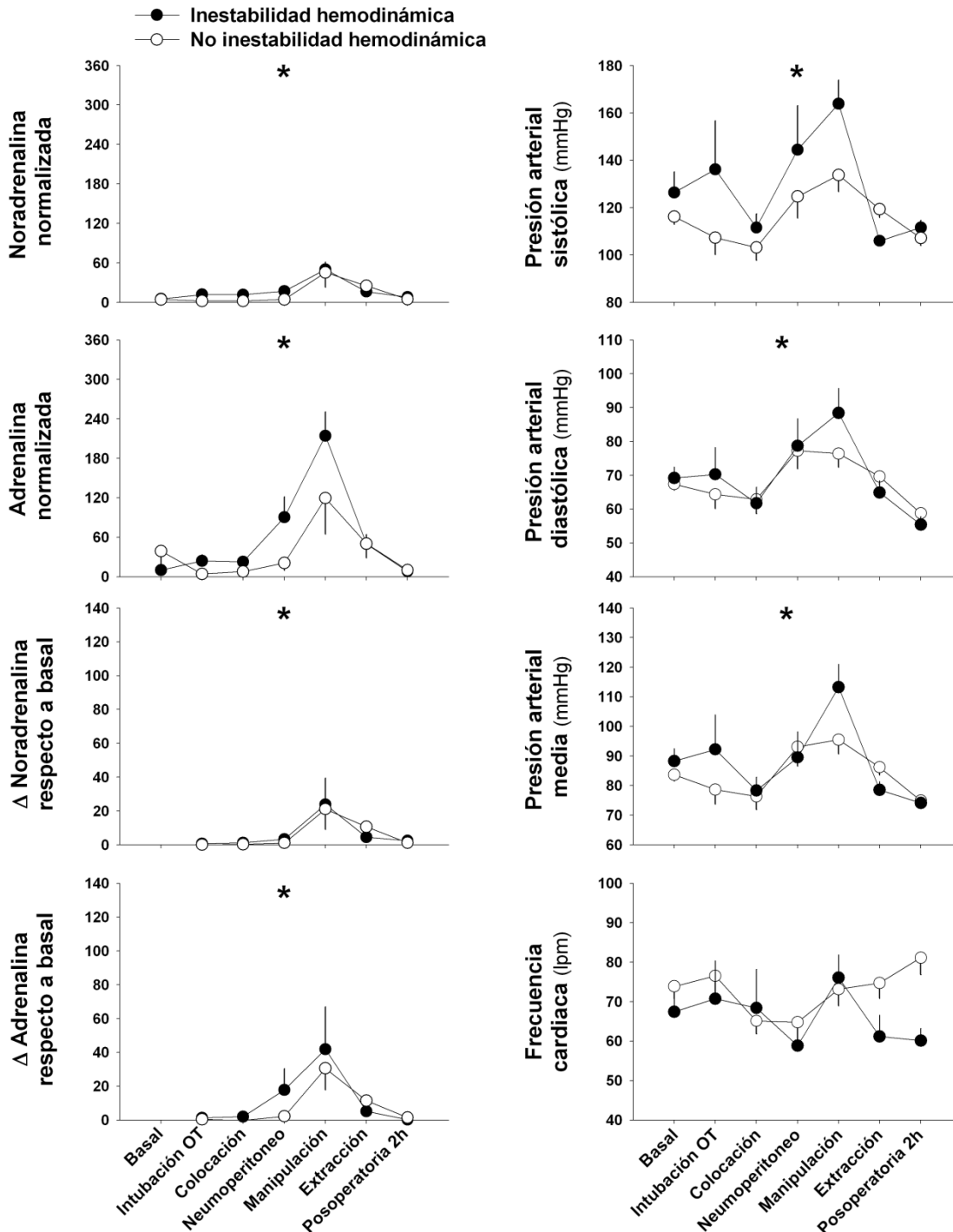


Figura 35. Comparación mediante modelos lineales generales para variables repetidas (secreción catecolaminérgica y parámetros hemodinámicos) entre Pheos unilaterales según presencia de inestabilidad hemodinámica intraoperatoria ($PAS \geq 160$ mmHg y $PAM \leq 60$ mmHg o necesidad de aminas intraoperatorias) ($n = 7$ vs $n = 17$) durante intervención laparoscópica en los distintos momentos de la cirugía expresados en media \pm error estándar. Δ : incremento; OT: orotraqueal; lpm: latidos por minuto; mmHg: milímetros de mercurio.

* efecto global significativo. † interacción entre variables significativa.

5. Análisis de secreción de CTCs una vez seccionada la vena suprarrenal

En 21 de los 26 Pheos unilaterales intervenidos laparoscópicamente se obtuvieron muestras para determinación de CTCs plasmáticas a los 5 minutos de la sección de la vena suprarrenal. Los cinco pacientes sin muestra tras sección venosa se debieron a que dos pacientes fueron excluidos del estudio de CTCs, en dos casos no se identificó una vena suprarrenal principal, y en un caso por sangrado durante la disección venosa que precisó lumbotomía.

Tras la sección de la vena suprarrenal, y en comparación con los niveles observados durante la manipulación de la glándula, se observó una elevación de las concentraciones circulantes de NA y/o A en 12 de 21 de casos (57%), en 8 de 21 pacientes (38%) en el caso de la NA, y en 9 de 21 pacientes (43%) en el caso de la A. Los 8 pacientes con elevación de NA plasmática presentaron un incremento medio del 139% respecto a los valores de la manipulación, mientras que en los restantes 13 pacientes se observó un descenso medio del 33%. Con respecto a la A, 9 pacientes elevaron sus concentración plasmática (incremento medio del 520% con respecto al momento de la manipulación), mientras que los niveles plasmáticos de 12 pacientes fueron menores que en la manipulación con un descenso medio del 54%. En términos globales, los niveles de NA y A tras sección venosa, en comparación con el momento de manipulación glandular, presentaron un incremento del 33% y 192% respectivamente (**Tabla 28 y Figura 36**).

La repercusión hemodinámica de los cambios descritos en las concentraciones de NA y A fue la siguiente: 3 de 21 pacientes (14%) presentaron una PAS \geq 160 mmHg (160 mmHg, 190 mmHg y 210 mmHg) tras la sección venosa; un paciente presentó una PAS \leq 90 mmHg (79 mmHg); ninguno una PAM \leq 60 mmHg; y dos sujetos una FC \geq 100 lpm que se acompañó en uno de ellos de una PAS de 210 mmHg. Ninguno de estos pacientes precisaba en ese momento (toma de muestra tras sección venosa) perfusión de NA exógena o dopamina.

Del momento de la extracción glandular se obtuvieron resultados de CTCs circulantes en 24 pacientes. A continuación sólo se analizan los 21 pacientes con muestras disponibles a los cinco minutos de la sección venosa. De estos, 8 de 21 (38%) presentaron un incremento de NA [en 4 de 21 (19%)] y/o A [en 5 de 21 (24%)] con respecto a los niveles objetivados tras la sección venosa (**Tabla 28 y Figura 37**). Los 4 pacientes con elevación de NA plasmática presentaron un incremento medio del 9%, mientras que los 17 en los que disminuyen sus niveles presentan un descenso medio del 43%. En relación a los niveles de A, 5 pacientes elevaron su concentración plasmática (incremento medio del 40%), mientras que los niveles plasmáticos de 16 pacientes fueron menores respecto al momento de la sección venosa con un descenso medio del 67%. Tras la extracción glandular, y valorados conjuntamente los incrementos y descensos en los niveles plasmáticos con respecto a las muestras extraídas tras la sección venosa, existe un descenso global del 33% y 41% en los niveles de NA y A respectivamente.

Hemodinámicamente, en el momento definido como de extracción no se registró ningún paciente con PAS \geq 160 mmHg, PAS \leq 90 mmHg o PAM \leq 60 mmHg; dos pacientes

IV. Resultados

presentaron taquicardia y otros dos bradicardia. Pese a que cuatro pacientes precisaban perfusión continua de NA en el momento de la toma de muestras tras la extracción glandular, sólo uno de los casos (12%) presentó un incremento en los niveles de NA en relación con la sección venosa.

En resumen, 17 de los 21 (81%) pacientes presentaron un incremento de NA y/o A circulante (ya fuera entre la sección venosa y la manipulación o entre la extracción y la sección venosa). Sólo tres (14%) pacientes presentaron un incremento de NA y/o A en las dos comparaciones descritas previamente.

Tabla 28. Incremento de valores de A y NA tras seccionar la vena suprarrenal.

Pheo unilaterales laparoscópicos	Δ catecolaminas totales	NA	Δ NA	A	Δ A
	n	n	%	n	%
Sección VV vs manipulación					
Δ Global medio	12/21		33%		192%
Δ medio		8/21	139%	9/21	520%
Descenso medio		13/21	-33%	12/21	-54%
Extracción vs sección VV					
Δ Global medio	8/21		-33%		-41%
Δ medio		4/21	9%	5/21	40%
Descenso medio		17/21	-43%	16/21	-67%

Δ: incremento; VV: venosa; CTCs: catecolaminas; NA: noradrenalina; A: adrenalina;

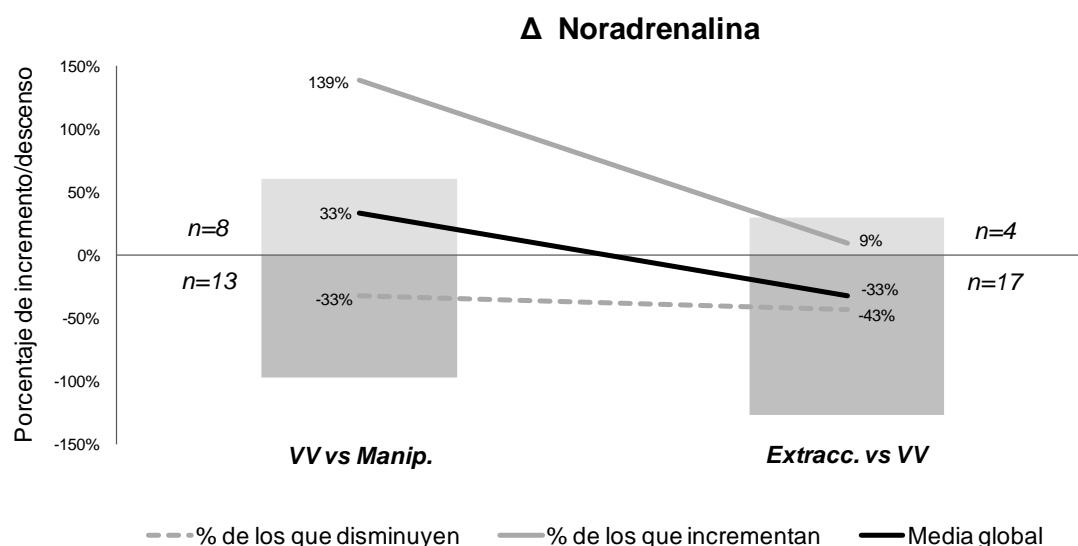


Figura 36. Perfil de secreción noradrenérgica tras sección de la vena suprarrenal.

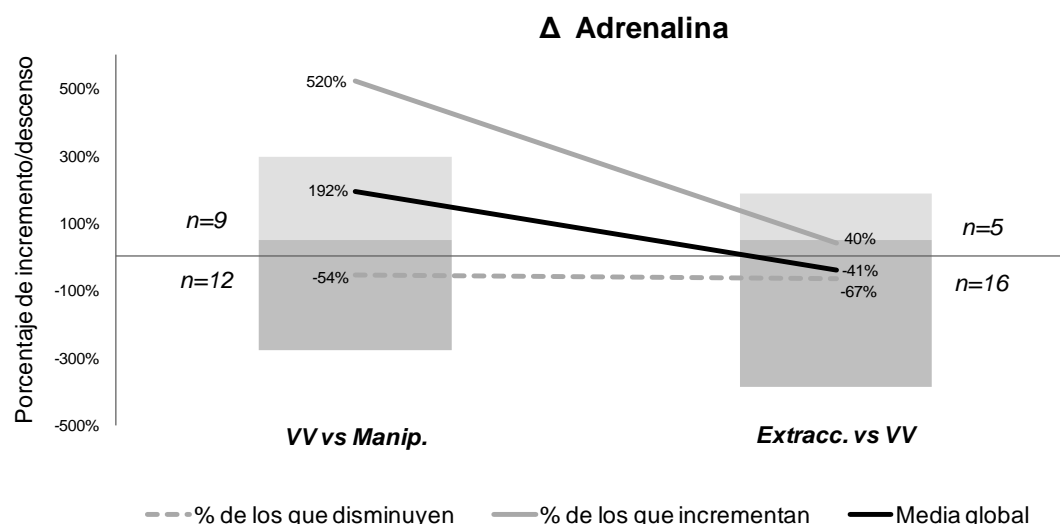


Figura 37. Perfil de secreción adrenérgica tras sección de la vena suprarrenal

6. Variables relacionadas con inestabilidad hemodinámica o morbilidad p.o.

A continuación exponemos los resultados del análisis de las variables preoperatorias e intraoperatorias en relación a la IHD o morbilidad p.o. En relación a la IHD estudiamos dos grupos de pacientes. En primer lugar aquellos que presentaron criterios de IHD (definida como PAS \geq 160 mmHg y PAM \leq 60 mmHg o necesidad de aminos intra o postoperatorias). En segundo lugar aquellos pacientes que precisaron tratamiento vasodilatador y betabloqueante durante la intervención quirúrgica (como reflejo de una mayor dificultad para el control hemodinámico intraoperatorio). Con respecto a las complicaciones p.o. analizamos por separado las complicaciones específicas (necesidad de aminos p.o. e hipoglucemia) y el resto de complicaciones (complicaciones generales) según la clasificación Clavien-Dindo.

6.1. Inestabilidad hemodinámica o necesidad de aminos

Dieciséis pacientes cumplieron criterios de IHD (definida como PAS \geq 160 mmHg y PAM \leq 60 mmHg o necesidad de aminos intra o postoperatorias). En el estudio univariante de inestabilidad hemodinámica, y en relación con las variables preoperatorias, los pacientes con inestabilidad HD presentaban un mayor tamaño lesional, niveles más elevados de NA en orina de 24h al diagnóstico y con mayor frecuencia alfabloqueo preoperatorio. El diagnóstico en estudio de despistaje de enfermedad familiar tendió a ser más frecuente en aquellos sujetos sin IHD ($P = 0,057$) (**Tabla 29**). Sin embargo la frecuencia de diagnóstico de HTA preintervención fue similar entre aquellos pacientes que desarrollaron o no IHD ($P = 0,114$).

Los pacientes que presentaron IHD o necesitaron aminos p.o. mostraron intraoperatoriamente mayores niveles de NA (medios, máximos y mínimos). Las diferencias en los niveles de A y de los incrementos de NA y A no alcanzan significación (**Tabla 30**). De las variables intraoperatorias, el uso de sevoflurano tendió a ser más frecuente en sujetos con IHD frente al empleo de desflurano ($P = 0,085$).

IV. Resultados

Tabla 29. Diferencias en variables preoperatorias relacionadas con IHD perioperatoria (PAS \geq 160 mmHg y PAM \leq 60 mmHg) o necesidad de aminas intra o postoperatorias en la cirugía de Pheo/PGs.

Variable preoperatoria	IHD o necesidad de aminas		P
	SI n = 16	NO n = 17	
Sexo			
Mujer	7 (44)	10 (59)	0,387
Hombre	9 (56)	7 (41)	
Edad (años)	53,7 \pm 17,2	46,7 \pm 14,0	0,206
IMC (Kg/m ²)	24,0 \pm 2,6	26,1 \pm 5,2	0,156
HTA	8 (50)	4 (24)	0,114
Tratamiento antiHTA	5 (31)	4 (24)	0,708
AMHC	5 (31)	7 (41)	0,554
ECV	4 (25)	3 (18)	0,688
Grupo ingreso en UCI	3 (19)	0 (0)	0,103
ECO-C: Hipertrofia VI moderada	2 (17)	1 (8)	1,000
ASA			
1-2	8 (50)	8 (47)	0,866
3-4	8 (50)	9 (53)	
NA orina 24h^a	6,2 \pm 5,8	2,2 \pm 2,5	0,018
A orina 24h ^a	5,5 \pm 5,4	5,7 \pm 7,0	0,917
NA plasmática DP ^a	4,8 \pm 5,4	3,4 \pm 4,3	0,467
A plasmática DP ^a	4,8 \pm 4,8	9,7 \pm 15,9	0,348
Tamaño (TC/RM, cm)	6,7 \pm 3,6	3,5 \pm 2,1	0,003
\geq 3 cm	14 (88)	10 (59)	0,118
\geq 4 cm	13 (81)	8 (47)	0,041
\geq 6 cm	7 (44)	2 (12)	0,057
Lateralidad ^b			
Derecha	6 (43)	7 (50)	0,705
Izquierda	8 (57)	7 (50)	
Grupo Screening (Si/No)	2 (13)/14 (87)	8 (47)/9 (53)	0,057
Grupo Incidental (Si/No)	8 (50)/8 (50)	6 (35)/11 (65)	0,393
Grupo Síntomas (Si/No)	6 (38)/10 (62)	3 (18)/14 (82)	0,259
Preparación preoperatoria	16 (100)	18 (100)	1,000
Alfa-bloqueantes	16 (100)	11 (65)	0,018
Beta-bloqueantes	14 (88)	11 (65)	0,225
Sobrecarga SS	9 (56)	12 (75)	0,264
Hemodinamia tras PFP (DP)			
PAS (mmHg)	124 \pm 19	121 \pm 16	0,663
PAD (mmHg)	71 \pm 7	74 \pm 9	0,332
PAM (mmHg)	89 \pm 10	90 \pm 10	0,791
FC (lpm)	77 \pm 13	76 \pm 12	0,810
PA > 160/80 (mmHg)	3 (20)	2 (15)	1,000

Los datos se presentan como media \pm DS o números crudos (porcentaje) según la naturaleza de las variables. IHD: inestabilidad hemodinámica; IMC: índice de masa corporal; AMHC: alteración del metabolismo de los hidratos de carbono; ECV: evento cardiovascular; ECO-C: ecocardiografía; VI: ventrículo izquierdo; DP: día previo a cirugía. SS: suero salino 0,9%; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; PA: presión arterial.

^a Valores normalizados. ^b Excluidos paragangliomas y bilaterales sincrónicos.

IV. Resultados

Tabla 30. Diferencias en variables intraoperatorias relacionadas con IHD perioperatoria (PAS ≥ 160 mmHg y PAM ≤ 60 mmHg o necesidad de aminos intra o postoperatorias) en la cirugía de Pheo/PGs.

Variable intraoperatoria	IHD o necesidad de aminos		P
	SI	NO	
	n = 16	n = 17	
Variables hemodinámicas			
- PAS ≥ 160 (mmHg)	12 (80)	9 (53)	0,108
- PAS ≥ 180 (mmHg)	8 (53)	2 (12)	0,021
- PAS ≥ 200 (mmHg)	5 (33)	1 (6)	0,076
- PAS ≤ 90 (mmHg)	8 (53)	7 (41)	0,492
- PAM ≤ 60 (mmHg)	4 (27)	4 (24)	1,000
-FC ≥ 100 (lpm)	3 (20)	6 (35)	0,444
- PAS media	135 ± 17	116 ± 16	0,003
- PAS max (mmHg)	181 ± 32	147 ± 32	0,004
- PAS min (mmHg)	91 ± 14	92 ± 13	0,864
- PAD media	76 ± 12	67 ± 8	0,018
- PAD max (mmHg)	97 ± 21	82 ± 16	0,030
- PAD min (mmHg)	52 ± 10	54 ± 9	0,415
- PAM media	95 ± 12	83 ± 10	0,005
- PAM max (mmHg)	123 ± 24	103 ± 21	0,014
- PAM min (mmHg)	66 ± 11	68 ± 10	0,615
- FC media	74 ± 12	68 ± 10	0,140
- FC max (lpm)	92 ± 17	85 ± 16	0,247
- FC min (lpm)	57 ± 12	55 ± 10	0,548
CTCs plasmáticas intraoperatorias			
- NA media	38,7 ± 53,6	13,7 ± 20,2	0,002
- NA max	95,8 ± 161,0	44,6 ± 93,6	0,011
- NA min	6,0 ± 5,7	1,9 ± 1,7	0,017
- A media	61,6 ± 61,0	40,6 ± 49,4	0,306
- A max	193,8 ± 167,0	129,6 ± 161,1	0,285
- A min	8,9 ± 14,4	4,8 ± 8,0	0,339
- Incremento NA max	54,0 ± 97,1	19,3 ± 27,8	0,201
- Incremento A max	65,7 ± 100,8	38,0 ± 50,1	0,336
Intervención quirúrgica			
- Catéter epidural	8 (50)	7 (41)	0,611
- Sevoflurano/Desflurano	13 (81)/3 (19)	9 (53)/8 (47)	0,085
- Fentanilo/Remifentanilo	8 (50)/8 (50)	6 (35)/11 (65)	0,393
- VD + BB	9 (56)	6 (35)	0,227
- VD y/o BB y/o AA			
0-1	6 (38)	9 (53)	0,373
2-3	10 (62)	8 (47)	
- Sueroterapia intraoperatoria (cc)	3438 ± 1196	3078 ± 1408	0,443
Cristaloides (cc)	2550 ± 973	2172 ± 1182	0,331
Coloides (cc)	888 ± 506	906 ± 618	0,926
Trasfusión ^a	4 (25)	1 (6)	0,175
Factor cirujano ^b	8 (62)/5 (38)	4 (33)/8 (67)	0,158
Abordaje quirúrgico			
abierto	1 (6)	4 (24)	0,335
laparoscópico	15 (94)	13 (76)	
Pérdidas hemáticas (cc)	293 ± 328	285 ± 532	0,294
Tiempo quirúrgico (min)	175 ± 65	169 ± 49	0,773

Los datos se presentan como media \pm DS o números crudos (porcentaje) según la naturaleza de las variables. IHD: inestabilidad hemodinámica PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; max: máxima; min: mínima; VD: vasodilatador; BB: betabloqueante; AA: antiarrítmico.

^a Número de pacientes trasfundidos intra o postoperatoriamente. ^b Cirugía laparoscópica unilateral.

IV. Resultados

No se objetivan diferencias entre grupos en relación a los eventos hemodinámicos incluidos en la definición de IHD ($PAS \geq 160$ mmHg ó $PAM \leq 60$ mmHg). De los eventos hemodinámicos no incluidos en la definición, únicamente objetivamos diferencias en la incidencia de $PAS \geq 180$ mmHg ($P = 0,021$) y una tendencia en la $PAS \geq 200$ mmHg ($P = 0,076$).

Con aquellas variables preoperatorias que presentaron diferencias significativas (NA en orina normalizada, tamaño lesional mayor de 4 cm y alfabloqueo preoperatorio) se implementó un modelo de regresión binaria logística. Posteriormente se realizaron nuevos modelos, agrupando las variables de 3 en 3, introduciendo las variables que tienden a la significación ($P < 0,10$) como son el Grupo Screening y el uso de sevoflurano/desflurano (Tablas 31 a 38).

Tabla 31. Modelo multivariante nº 1 de inestabilidad hemodinámica.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
Inestabilidad hemodinámica	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,45; $P = 0,003$	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
Tamaño tumoral ≥ 4 cm	0,798	0,111 — 5,748	0,823
Noradrenalina orina 24h	1,311	0,926 — 1,855	0,127
α -Bloqueo preoperatorio	-	0,000 —	0,999
		Método	Estadísticos del modelo
		Análisis hacia atrás (Wald)	R^2 de Nagelkerke = 0,29; $P = 0,004$
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
Noradrenalina orina 24h	1,431	1,011 — 2,024	0,043

Tabla 32. Modelo multivariante nº 2 de inestabilidad hemodinámica.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
Inestabilidad hemodinámica	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,35; $P = 0,020$	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
Tamaño tumoral ≥ 4 cm	1,712	0,273 — 10,746	0,566
Diagnóstico por despistaje familiar	0,385	0,054 — 2,729	0,339
Noradrenalina orina 24h	1,286	0,904 — 1,829	0,162
		Método	Estadísticos del modelo
		Análisis hacia atrás (Wald)	R^2 de Nagelkerke = 0,29; $P = 0,004$
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
Noradrenalina orina 24h	1,431	1,011 — 2,024	0,043

Tabla 33. Modelo multivariante nº 3 de inestabilidad hemodinámica.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
Inestabilidad hemodinámica	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,45; $P = 0,003$	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
Noradrenalina orina 24h	1,275	0,915 — 1,776	0,151
α -Bloqueo preoperatorio	-	0,000 —	0,999
Diagnóstico por despistaje familiar	0,695	0,085 — 5,662	0,734
		Método	Estadísticos del modelo
		Análisis hacia atrás (Wald)	R^2 de Nagelkerke = 0,29; $P = 0,004$
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
Noradrenalina orina 24h	1,431	1,011 — 2,024	0,043

IV. Resultados

Tabla 34. Modelo multivariante nº 4 de inestabilidad hemodinámica.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
Inestabilidad hemodinámica	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,36; P = 0,016	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
α -Bloqueo preoperatorio	-	0,000 —	0,999
Diagnóstico por despistaje familiar	0,407	0,054 — 3,090	0,385
Tamaño tumoral ≥ 4 cm	1,385	0,209 — 9,198	0,736
		Estadísticos del modelo	
		R^2 de Nagelkerke = 0,19; P = 0,027	
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
Diagnóstico por despistaje familiar	0,161	0,028 — 0,935	0,042

Tabla 35. Modelo multivariante nº 5 de inestabilidad hemodinámica.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
Inestabilidad hemodinámica	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,32; P = 0,028	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
Noradrenalina orina 24h	1,310	0,911 — 1,883	0,146
Sevoflurano/Desflurano	0,659	0,110 — 3,961	0,649
Tamaño tumoral ≥ 4 cm	1,976	0,325 — 12,013	0,460
		Estadísticos del modelo	
		R^2 de Nagelkerke = 0,29; P = 0,004	
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
Noradrenalina orina 24h	1,431	1,011 — 2,024	0,043

Tabla 36. Modelo multivariante nº 6 de inestabilidad hemodinámica.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
Inestabilidad hemodinámica	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,45; P = 0,003	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
Noradrenalina orina 24h	1,310	0,926 — 1,854	0,127
α -Bloqueo preoperatorio	-	0,000 —	0,999
Sevoflurano/Desflurano	1,250	0,174 — 8,989	0,824
		Estadísticos del modelo	
		R^2 de Nagelkerke = 0,29; P = 0,004	
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
Noradrenalina orina 24h	1,431	1,011 — 2,024	0,043

IV. Resultados

Tabla 37. Modelo multivariante nº 7 de inestabilidad hemodinámica.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
Inestabilidad hemodinámica	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,34; $P = 0,021$	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
Tamaño tumoral ≥ 4 cm	1,534	0,241 — 9,758	0,651
α -Bloqueo preoperatorio	-	0,000 —	0,999
Sevoflurano/Desflurano	0,652	0,102 — 4,148	0,651
Método		Estadísticos del modelo	
Análisis hacia atrás (Wald)		R^2 de Nagelkerke = 0,16; $P = 0,038$	
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
Tamaño tumoral ≥ 4 cm	4,875	1,008 — 23,568	0,049

Tabla 38. Modelo multivariante nº 8 de inestabilidad hemodinámica.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
Inestabilidad hemodinámica	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,34; $P = 0,022$	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
Diagnóstico por despistaje familiar	0,361	0,047 — 2,766	0,327
Noradrenalina orina 24h	1,316	0,922 — 1,877	0,130
Sevoflurano/Desflurano	0,823	0,122 — 5,539	0,841
Método		Estadísticos del modelo	
Análisis hacia atrás (Wald)		R^2 de Nagelkerke = 0,29; $P = 0,004$	
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
Noradrenalina orina 24h	1,431	1,011 — 2,024	0,043

El resultado de dichos modelos evidenció que la secreción de NA en orina de 24 horas prequirúrgica normalizada es el principal factor de riesgo de inestabilidad HD en nuestra serie. En aquellos modelos que no incluyeron esta variable el diagnóstico por despistaje de síndrome hereditario y un tamaño tumoral > 4 cm también se asociaron a un mayor riesgo de IHD.

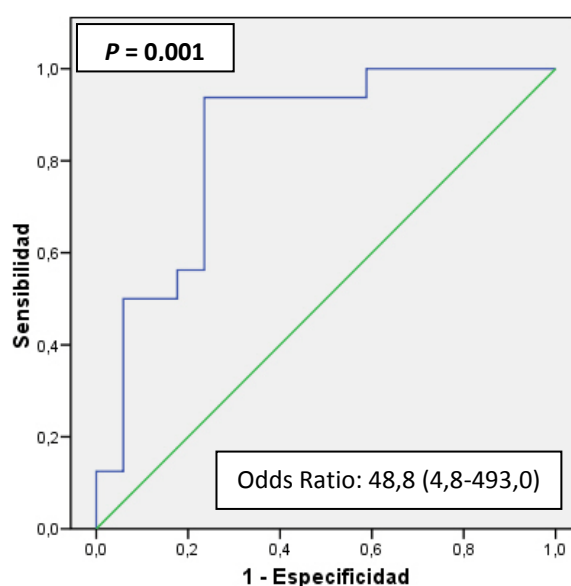


Figura 38. Curva ROC IHD-valores normalizados de NA en orina de 24 h.

El análisis de las curvas ROC mostró que valores de NA en orina de 24 horas por encima de 2,1 veces el LSN presenta una S del 94% con una E del 77% en la predicción de IHD intra o postoperatoria. Para obtener una S del 100% (E 41%) el corte se situó en un valor de 1,1. Una E del 100%, a costa de una baja S (13%) se obtiene con valores de NA en orina 14,7 veces por encima del LSN (**Figura 38**).

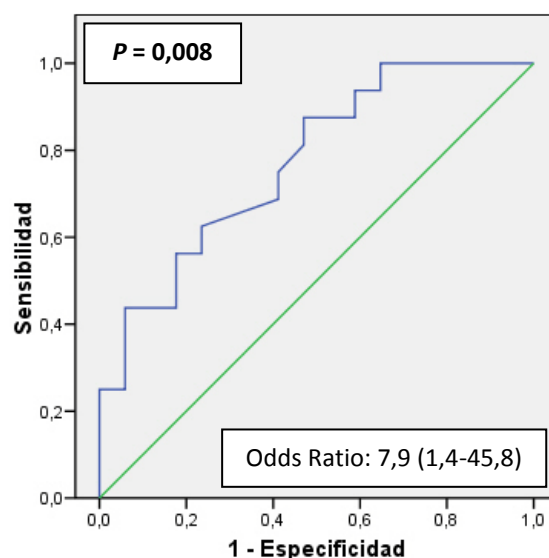


Figura 39. Curva ROC IHD-tamaño de la lesión.

Al analizar la curva ROC de IHD en relación con el tamaño de la lesión, el punto con mayor S (88%) y E (53%) de forma combinada corresponde a 3,7 cm. La S del 100% (E 35%) se obtiene en lesiones mayores de 2,1 cm, en cambio la E del 100% (S 25%) corresponde a las lesiones mayores de 8,8 cm (**Figura 39**).

6.2. Tratamiento intraoperatorio conjunto con vasodilatadores y betabloqueantes

Quince pacientes precisaron tratamiento conjunto con vasodilatadores y betabloqueantes durante la intervención quirúrgica. No hemos identificado variables preoperatorias relacionadas. Los tres pacientes que ingresaron en UCI precisaron tratamiento vasodilatador y betabloqueante ($P = 0,083$). No objetivamos diferencias entre aquellos pacientes preparados exclusivamente con CCA y los preparados con alfabloqueantes ($P = 1,000$). De los 6 pacientes preparados con CCA, 3 (50%) precisaron VD + BB mientras que en el grupo de alfabloqueo se indicó en 12 casos (44%). Tampoco se observaron diferencias entre los pacientes que presentaban PA < 160/80 el día previo y los que no ($P = 1,000$). Ni el tamaño ni las concentraciones de CTCs en orina de 24 h se relacionaron con la necesidad de indicar VD y BB intraoperatoriamente (**Tabla 39**).

En relación a las variables intraoperatorias, los pacientes que precisaron tratamiento VD y BB combinado, mostraron mayores niveles de NA y A así como mayor incremento de NA respecto a niveles basales (**Tabla 40**).

IV. Resultados

Tabla 39. Diferencias en variables preoperatorias relacionadas con empleo de tratamiento vasodilatador y betabloqueante durante la resección de Pheo/PGs.

Variables preoperatorias	Tratamiento vasodilatador y betabloqueante intraoperatorio		P
	SI n = 15	NO n = 18	
Sexo			
Mujer	9 (60)	8 (44)	0,373
Hombre	6 (40)	10 (56)	
Edad	49,2 ± 17,6	50,8 ± 14,6	0,780
IMC	24,5 ± 3,8	25,6 ± 4,5	0,444
HTA	7 (47)	5 (28)	0,261
Tratamiento antiHTA	5 (33)	4 (22)	0,697
AMHC	6 (40)	6 (33)	0,692
ECV	3 (20)	4 (22)	1,000
Grupo ingreso en UCI	3 (20)	0 (0)	0,083
ECO-C: Hipertrofia VI moderada	2 (20)	1 (7)	0,550
ASA			
1-2	5 (33)	11 (61)	0,112
3-4	10 (67)	7 (39)	
NA orina 24h ^a	4,2 ± 3,0	4,0 ± 5,9	0,163
A orina 24h ^a	6,5 ± 6,2	4,8 ± 6,3	0,433
NA plasmática DP ^a	4,0 ± 5,0	4,4 ± 5,0	0,818
A plasmática DP ^a	5,1 ± 5,1	8,6 ± 14,8	0,432
Tamaño (TC/RM, cm)	5,7 ± 3,7	4,5 ± 2,9	0,302
≥ 3 cm	12 (80)	12 (67)	0,458
≥ 4 cm	9 (60)	12 (67)	0,692
≥ 6 cm	5 (33)	4 (22)	0,697
Lateralidad ^b			
Derecha	8 (61)	5 (33)	0,136
Izquierda	5 (39)	10 (67)	
Grupo Screening (Si/No)	2 (13)/ 13 (87)	8 (44)/ 10 (56)	0,070
Grupo Incidental (Si/No)	8 (53)/ 7 (47)	6 (33)/ 12 (67)	0,247
Grupo Síntomas (Si/No)	5 (33)/ 10 (67)	4 (22)/ 14 (78)	0,697
Preparación preoperatoria	15 (100)	18 (100)	1,000
Alfa-bloqueantes	12 (80)	15 (83)	1,000
Beta-bloqueantes	11 (73)	14 (78)	1,000
Sobrecarga SS	11 (73)	10 (59)	0,388
Hemodinamia tras PFP (DP)			
PAS (mmHg)	122 ± 19	123 ± 17	0,927
PAD (mmHg)	74 ± 8	72 ± 8	0,556
PAM (mmHg)	90 ± 10	89 ± 10	0,791
FC (lpm)	81 ± 15	73 ± 8	0,066
PA > 160/80 (mmHg)	2 (15)	3 (20)	1,000

Los datos se presentan como media ± DS o números crudos (porcentaje) según la naturaleza de las variables. IMC: índice de masa corporal; AMHC: alteración del metabolismo de los hidratos de carbono; ECV: evento cardiovascular; ECO-C: ecocardiografía; VI: ventrículo izquierdo; DP: día previo a cirugía. SS: suero salino 0,9%; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; PA: presión arterial.

^a valores normalizados. ^b Excluidos paragangliomas y bilaterales sincrónicos.

IV. Resultados

Tabla 40. Diferencias en las variables intraoperatorias relacionadas con empleo de tratamiento vasodilatador y betabloqueante durante la resección de Pheo/PGs.

Variables intraoperatorias	Tratamiento vasodilatador y betabloqueante intraoperatorio		P
	SI	NO	
	n = 15	n = 13	
Variables hemodinámicas			
- PAS ≥ 160 (mmHg)	12 (80)	9 (53)	0,108
- PAS ≥ 180 (mmHg)	7 (47)	3 (18)	0,128
- PAS ≥ 200 (mmHg)	5 (33)	1 (6)	0,076
- PAS ≤ 90 (mmHg)	8 (53)	7 (41)	0,492
- PAM ≤ 60 (mmHg)	3 (20)	5 (29)	0,691
- FC ≥ 100 (lpm)	6 (40)	3 (18)	0,243
- PAS media	132 ± 21	119 ± 15	0,043
- PAS max (mmHg)	179 ± 39	150 ± 29	0,018
- PAS min (mmHg)	91 ± 10	92 ± 16	0,796
- PAD media	75 ± 14	68 ± 8	0,094
- PAD max (mmHg)	98 ± 23	82 ± 14	0,024
- PAD min (mmHg)	54 ± 8	52 ± 10	0,595
- PAM media	93 ± 14	85 ± 9	0,054
- PAM max (mmHg)	124 ± 27	104 ± 19	0,018
- PAM min (mmHg)	67 ± 9	67 ± 12	0,954
- FC media	73 ± 13	69 ± 10	0,318
- FC max (lpm)	95 ± 17	83 ± 15	0,038
- FC min (lpm)	56 ± 11	56 ± 10	0,885
CTCs plasmáticas intraoperatorias			
- NA media	42,8 ± 56,9	11,9 ± 10,7	0,004
- NA max	123,1 ± 182,7	25,1 ± 20,1	0,003
- NA min	5,1 ± 5,7	2,9 ± 3,3	0,206
- A media	79,4 ± 63,5	28,3 ± 35,8	0,018
- A max	246,1 ± 174,6	90,3 ± 119,5	0,006
- A min	10,9 ± 15,3	3,3 ± 5,6	0,037
- Incremento NA max	68,1 ± 98,3	9,8 ± 8,8	< 0,001
- Incremento A max	107,8 ± 76,2	34,4 ± 31,0	0,377
Intervención quirúrgica			
- Catéter epidural	6 (40)	9 (50)	0,566
- Sevoflurano/Desflurano	9 (60)/ 6 (40)	13 (72)/ 5 (28)	0,458
- Fentanilo/Remifentanilo	6 (40)/ 9 (60)	8 (44)/ 10 (56)	0,797
- VD + BB	-	-	-
- VD y/o BB y/o AA			
0-1	-	-	-
2-3	-	-	-
- Sueroterapia intraoperatoria (cc)	3067 ± 1474	3427 ± 1138	0,043
Cristaloides (cc)	2287 ± 1212	2427 ± 987	0,722
Coloides (cc)	780 ± 601	1000 ± 508	0,271
trasfusión ^a	3 (20)	2 (11)	0,639
Factor cirujano ^b	6 (46)/ 7 (54)	6 (50)/ 6 (50)	0,848
Abordaje quirúrgico			
abierto	1 (7)	4 (22)	0,346
laparoscópico	14 (93)	14 (78)	
Pérdidas hemáticas (cc)	218 ± 214	361 ± 566	0,511
Tiempo quirúrgico (min)	159 ± 47	183 ± 63	0,240

Los datos se presentan como media \pm DS o números crudos (porcentaje) según la naturaleza de las variables.

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardiaca; max: máxima; min: mínima; VD: vasodilatador; BB: betabloqueante; AA: antiarrítmico.

^a Número de pacientes trasfundidos intra o postoperatoriamente. ^b Cirugía laparoscópica unilateral.

IV. Resultados

Con las variables preoperatorias que mostraron diferencias con una $P < 0,10$ entre los subgrupos de análisis (Grupo ingreso en UCI, Grupo Screening y FC el día previo) se implementó un modelo multivariante de regresión binaria logística (**Tabla 41**).

Tabla 41. Modelo multivariante de tratamiento combinado vasodilatador y betabloqueante intraoperatorio.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
VD + BB	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,53; $P = 0,003$	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
<i>Grupo ingreso en UCI</i>	-	0,000—	0,999
<i>Diagnóstico por despistaje familiar</i>	0,145	0,012 — 1,719	0,126
<i>FC DP</i>	1,157	0,997 — 1,341	0,054

	Método	Estadísticos del modelo	
	Análisis hacia atrás (Wald)	R^2 de Nagelkerke = 0,35; $P = 0,014$	
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
<i>Diagnóstico por despistaje familiar</i>	0,109	0,011 — 1,127	0,063
<i>FC DP</i>	1,125	0,985 — 1,283	0,081

VD: vasodilatador; BB: betabloqueante; FC DP: frecuencia cardiaca día previo

El resultado del estudio multivariante muestra una relación con la variable dependiente (indicación de VD y BB intraoperatorio) del Grupo Screening (que actuaría como factor protector) y de la FC el día previo a la cirugía. Sin embargo, la curva ROC de los valores de FC el día previo a la cirugía no presentó significación ($P = 0,140$) (**Figura 40**).

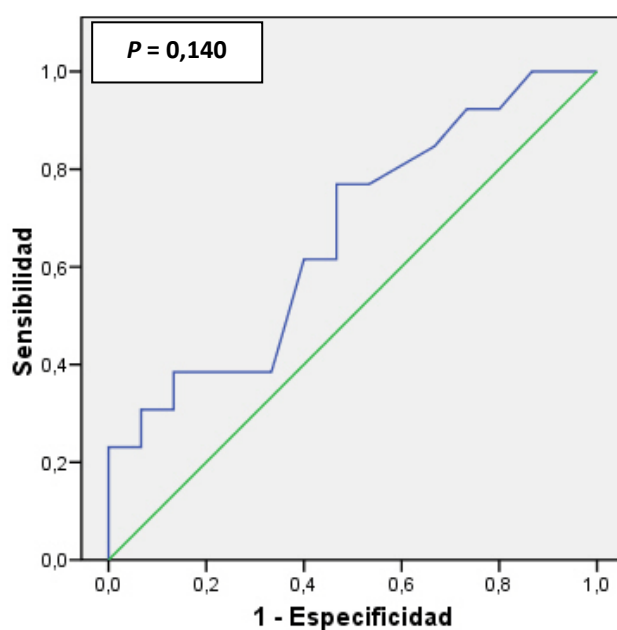


Figura 40. Curva ROC tratamiento conjunto VD + BB- FC día previo.

6.3. Aminas postoperatorias

Al analizar las variables preoperatorias en aquellos pacientes que precisaron aminas en el p.o. objetivamos diferencias significativas en los niveles de NA en orina de 24 horas preoperatoria y en las lesiones mayores de 4 cm con respecto a los pacientes que no precisaron aminas p.o. (**Tabla 42**).

Se observó una tendencia a la significación ($P = 0,096$) en los niveles de A en orina preoperatorios (que son menores en los pacientes que precisan aminas p.o.). El alfabloqueo preoperatorio presenta una tendencia a la significación ($P = 0,077$); ninguno de los pacientes preparados con CCA precisaron aminas en el p.o. frente al 41% preparados con alfabloqueantes ($n = 11$). La frecuencia de implantación de catéter epidural fue similar entre subgrupos de análisis ($P = 1,000$) (**Tabla 43**).

Los pacientes que precisaron aminas en el p.o. presentaron (**Tabla 43**):

- Mayores niveles medios y máximos intraoperatorios de NA ($P = 0,019$ y $P = 0,039$, respectivamente) y un mayor incremento máximo de NA intraoperatoria ($P = 0,047$).
- PAS, PAD y PAM medias más elevadas.

IV. Resultados

Tabla 42. Diferencias en variables preoperatorias relacionadas con empleo de aminas postoperatorias tras la resección de Pheo/PGs.

Variables preoperatorias	Aminas postoperatorias		P
	SI n = 11	NO n = 22	
Sexo			
Mujer	5 (46)	12 (54)	0,622
Hombre	6 (54)	10 (46)	
Edad	54,6 ± 16,6	47,8 ± 15,3	0,246
IMC	24,5 ± 2,7	25,4 ± 4,8	0,474
HTA	5 (46)	7 (32)	0,471
Tratamiento antiHTA	4 (36)	5 (23)	0,438
AMHC	3 (27)	9 (41)	0,703
ECV	2 (18)	5 (23)	1,000
Grupo ingreso en UCI	1 (9)	2 (9)	1,000
ECO-C: Hipertrofia VI moderada	2 (25)	1 (6)	0,249
ASA			
1-2	5 (46)	11 (50)	0,805
3-4	6 (54)	11 (50)	
NA orina 24h ^a	5,8 ± 4,8	3,3 ± 4,6	0,022
A orina 24h ^a	3,5 ± 3,0	6,5 ± 7,1	0,096
NA plasmática DP ^a	3,9 ± 5,7	4,4 ± 4,5	0,818
A plasmática DP ^a	3,4 ± 4,7	8,9 ± 13,2	0,244
Tamaño (TC/RM, cm)	6,3 ± 2,9	4,5 ± 3,4	0,153
≥ 3 cm	10 (91)	14 (64)	0,212
≥ 4 cm	10 (91)	11 (50)	0,027
≥ 6 cm	4 (36)	5 (23)	0,438
Lateralidad ^b			
Derecha	5 (50)	8 (44)	1,000
Izquierda	5 (50)	10 (56)	
Grupo Screening (Si/No)	2 (18)/ 9 (82)	8 (36)/ 14 (64)	0,430
Grupo Incidental (Si/No)	5 (46)/ 6 (54)	9 (41)/ 13 (59)	1,000
Grupo Síntomas (Si/No)	4 (36) / 7 (64)	5 (23)/ 17 (77)	0,438
Preparación preoperatoria	11 (100)	22 (100)	1,000
Alfa-bloqueantes	11 (100)	16 (73)	0,077
Beta-bloqueantes	9 (82)	16 (73)	0,687
Sobrecarga SS	7 (64)	14 (67)	1,000
Hemodinamia tras PFP (DP)			
PAS (mmHg)	125 ± 21	121 ± 15	0,523
PAD (mmHg)	72 ± 8	73 ± 8	0,895
PAM (mmHg)	90 ± 11	89 ± 9	0,761
FC (lpm)	79 ± 15	75 ± 10	0,536
PA > 160/80 (mmHg)	3 (30)	2 (11)	0,315

Los datos se presentan como media ± DS o números crudos (porcentaje) según la naturaleza de las variables. IMC: índice de masa corporal; AMHC: alteración del metabolismo de los hidratos de carbono; ECV: evento cardiovascular; ECO-C: ecocardiografía; VI: ventrículo izquierdo; DP: día previo a cirugía. SS: suero salino 0,9%; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; PA: presión arterial.

^a valores normalizados. ^b Excluidos paragangliomas y bilaterales sincrónicos.

IV. Resultados

Tabla 43. Diferencias en variables intraoperatorias relacionadas con empleo de aminas postoperatorias tras la resección de Pheo/PGs.

Variables intraoperatorias	Aminas postoperatorias		P
	SI n = 11	NO n = 22	
Variables hemodinámicas			
- PAS ≥ 160 mmHg	8 (80)	13 (59)	0,425
- PAS ≥ 180 mmHg	4 (40)	6 (27)	0,683
- PAS ≥ 200 mmHg	3 (30)	3 (14)	0,346
- PAS ≤ 90 mmHg	6 (60)	9 (41)	0,450
- PAM ≤ 60 mmHg	2 (20)	6 (27)	1,000
- FC ≥ 100 lpm	3 (30)	6 (27)	1,000
- PAS media	135 ± 19	120 ± 17	0,039
- PAS max (mmHg)	179 ± 34	156 ± 36	0,093
- PAS min (mmHg)	91 ± 15	92 ± 13	0,716
- PAD media	77 ± 13	68 ± 9	0,036
- PAD max (mmHg)	96 ± 23	86 ± 18	0,215
- PAD min (mmHg)	53 ± 9	53 ± 10	0,939
- PAM media	95 ± 13	86 ± 11	0,039
- PAM max (mmHg)	121 ± 25	109 ± 24	0,199
- PAM min (mmHg)	67 ± 11	67 ± 10	0,941
- FC media	75 ± 12	68 ± 11	0,123
- FC max (lpm)	95 ± 19	86 ± 15	0,119
- FC min (lpm)	56 ± 10	56 ± 11	0,927
CTCs plasmáticas intraoperatorias			
- NA media	46,1 ± 65,2	16,2 ± 18,6	0,019
- NA max	120,5 ± 25,24	44,83 ± 81,4	0,039
- NA min	5,3 ± 6,1	3,2 ± 3,6	0,330
- A media	66,0 ± 65,9	42,6 ± 48,8	0,281
- A max	205,1 ± 189,3	139,5 ± 151,6	0,307
- A min	5,8 ± 7,3	7,2 ± 13,2	0,678
- Incremento NA max	70,9 ± 116,17	19,55 ± 26,1	0,047
- Incremento A max	88,2 ± 118,5	33,9 ± 44,4	0,054
Intervención quirúrgica			
- Catéter epidural	5 (46)	10 (46)	1,000
- Sevoflurano/Desflurano	9 (82)/ 2(18)	13 (59)/ 9 (41)	0,258
- Fentanilo/Remifentanilo	7 (64)/ 4 (36)	7 (32)/ 15 (68)	0,136
- VD + BB	6 (54)	9 (41)	0,458
- VD y/o BB y/o AA			
0-1	4 (36)	11 (50)	0,458
2-3	7 (64)	11 (50)	
- Sueroterapia intraoperatoria (cc)	3500 ± 1342	3131 ± 1289	0,454
Cristaloides	2618 ± 1017	2226 ± 1115	0,339
Coloides	882 ± 514	905 ± 589	0,914
Trasfusión ^a	3 (27)	2 (9)	0,304
Factor cirujano ^b	6 (60)/ 4 (40)	6 (40)/ 9 (60)	0,428
Abordaje quirúrgico			
abierto	0 (0)	5 (23)	0,143
laparoscópico	11 (100)	17 (77)	
Pérdidas hemáticas	325 ± 389	269 ± 455	0,748
Tiempo quirúrgico (min)	175 ± 74	170 ± 48	0,817

Los datos se presentan como media \pm DS o números crudos (porcentaje) según la naturaleza de las variables. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; max: máxima; min: mínima; VD: vasodilatador; BB: betabloqueante; AA: antiarrítmico.

^a Número de pacientes trasfundidos intra o postoperatoriamente. ^b Cirugía laparoscópica unilateral.

IV. Resultados

Con las variables preoperatorias que en análisis univariante presentan significación $P < 0,05$ (NA en orina normalizada y tamaño lesional mayor de 4 cm) y las que presentan tendencia a la significación $P < 0,1$ (alfabloqueo preoperatorio y A en orina normalizada) se implementaron modelos multivariantes de regresión binaria logística (**Tablas 44 y 45**).

Tabla 44. Modelo multivariante nº 1 de necesidad de aminas p.o.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
Aminas p.o.	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,29; $P = 0,051$	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
Noradrenalina orina 24h	1,040	0,883 — 1,255	0,642
Tamaño tumoral > 4 cm	3,928	0,359 — 42,960	0,262
α -Bloqueo preoperatorio	-	0,000—	0,999
	Método	Estadísticos del modelo	
	Análisis hacia atrás (Wald)	R^2 de Nagelkerke = 0,23; $P = 0,014$	
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
Tamaño tumoral > 4 cm	10,000	1,087 — 91,983	0,042

Tabla 45. Modelo multivariante nº 2 de necesidad de aminas p.o.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
Aminas p.o.	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,47; $P = 0,004$	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
Noradrenalina orina 24h	1,029	0,829 — 1,277	0,795
Tamaño tumoral > 4 cm	30,653	2,252— 417,300	0,010
Adrenalina orina 24h	0,760	0,582— 0,994	0,045
	Método	Estadísticos del modelo	
	Análisis hacia atrás (Wald)	R^2 de Nagelkerke = 0,47; $P = 0,001$	
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
Tamaño tumoral > 4 cm	33,438	2,644— 422,916	0,007
Adrenalina orina 24h	0,766	0,592— 0,990	0,042

En el análisis de curvas ROC, unos valores de NA en orina por encima de 2,1 veces el límite superior de la normalidad predicen con una S del 91% con una E del 64% la necesidad de aminas en el p.o. Para obtener una S del 100% (E 32%) el corte se situó en un valor de 1,3 veces el LSN. La especificidad del 100% (S 0%) se obtiene con valores de NA en orina de 21,6 veces por encima del LSN (**Figura 41**).

Mayores niveles de A en orina de 24h al diagnóstico, se asocian a menor necesidad de aminas en el p.o. (**Tabla 45**). Sin embargo, la curva ROC de necesidad de aminas p.o.- valores de A en orina de 24h no presentó significación ($P = 0,350$).

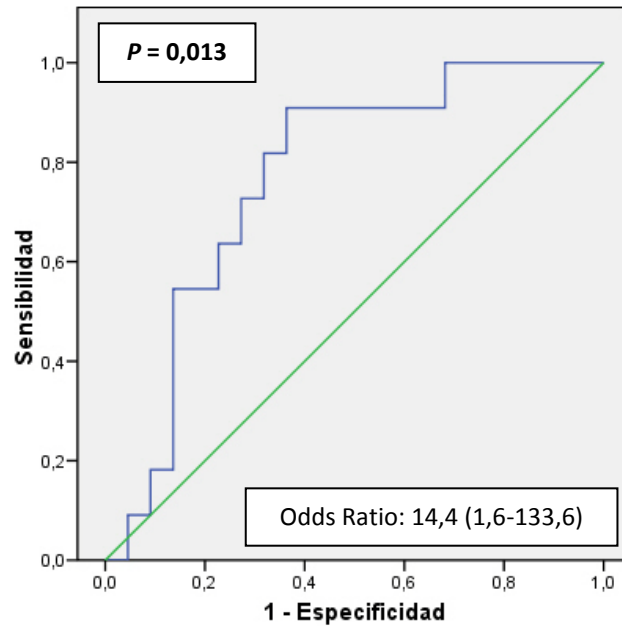


Figura 41. Curva ROC necesidad de aminos p.o.-valores de NA en orina.

6.4. Hipoglucemia

Se estudian las mismas variables preoperatorias e intraoperatorias descritas en las Tablas 29-30,39-40 y 42-43.

Al analizar las variables preoperatorias en pacientes con o sin hipoglucemia p.o. no se encontraron diferencias significativas. Destacar que:

- El diagnóstico de AMHC no se relacionó con la hipoglucemia p.o. De los pacientes que presentaron hipoglucemia p.o. sólo dos (17%) presentaban AMHC mientras que cuatro (20%) no tenían antecedente de AMHC ($P = 1,000$).
- En las 29 suprarrenalectomías unilaterales, los cinco casos que presentaron hipoglucemia fueron lesiones derechas (39%) frente a ninguna izquierda ($P = 0,016$).

En las variables intraoperatorias únicamente se identifica los valores de NA media ($P = 0,034$) y una tendencia en los valores de NA máxima intraoperatoria ($P = 0,098$), que son menores en el grupo que presenta hipoglucemia, así como una tendencia a la hipoglucemia en los pacientes a los que se colocó catéter epidural ($P = 0,064$). El tiempo quirúrgico fue mayor en los pacientes que no presentaron hipoglucemia (178 ± 57 min vs 147 ± 54 min, $P = 0,237$) (Tabla 46).

IV. Resultados

Tabla 46. Diferencias en variables preoperatorias e intraoperatorias relacionadas con hipoglucemia postoperatoria tras la resección de Pheo/PGs.

	Hipoglucemia p.o.		P
	SI n = 6	NO n = 26	
Variables preoperatorias			
- AMHC	2 (33)	10 (39)	1,000
- NA orina 24h ^a	2,5 ± 1,1	4,5 ± 5,3	0,717
- A orina 24h ^a	7,7 ± 9,4	5,2 ± 5,4	0,557
- NA plasmática DP ^a	2,7 ± 1,4	4,6 ± 5,4	0,446
- A plasmática DP ^a	9,7 ± 12,2	6,2 ± 11,1	0,541
Variables intraoperatorias			
CTCs plasmáticas intraoperatorias			
- NA media	24,0 ± 7,7	27,3 ± 46,2	0,034
- NA max	53,1 ± 28,5	76,2 ± 147,9	0,098
- A media	68,9 ± 69,1	47,7 ± 52,1	0,413
- A max	196,0 ± 206,1	158,4 ± 157	0,626
- Catéter epidural	5 (83)	9 (35)	0,064
- Tiempo quirúrgico, min	178 ± 57	147 ± 54	0,237

Los datos se presentan como media ± DS o números crudos (porcentaje) según la naturaleza de las variables. AMHC: alteración del metabolismo de los hidratos de carbono; DP: día previo a cirugía.

^a valores normalizados.

6.5. Complicaciones postoperatorias

Una vez analizadas las complicaciones específicas de Pheo/PGs (necesidad de soporte vasoactivo p.o. e hipoglucemia) se analizan las variables relacionadas con la aparición de complicaciones p.o. (excluyendo del análisis las complicaciones específicas).

Una mayor edad ($60,5 \pm 15,0$ vs $44,7 \pm 15,0$, $P = 0,003$), el ser hipertenso o recibir tratamiento antihipertensivo y una mayor PAS, PAD o PAM el día previo a la cirugía se asocia a mayor incidencia de complicaciones generales en el p.o. De esta forma, el no cumplir con el objetivo terapéutico de la PFP de conseguir una PA < 160/80 también se asoció a complicaciones p.o. La AMHC así como los valores de A plasmática el DP tendieron a la significación ($P = 0,062$ y $P = 0,084$, respectivamente). No hay diferencias en relación a los valores preoperatorios de NA ni el tamaño de la lesión (**Tabla 47**).

Los pacientes que presentaron complicaciones p.o. generales, mostraron valores intraoperatorios medios de PAS, PAD Y PAM más elevados sin que existiera diferencia en los niveles de CTCs plasmáticas intraoperatorias (**Tabla 48**).

IV. Resultados

Tabla 47. Diferencias en variables preoperatorias relacionadas con complicaciones postoperatorias tras la resección de Pheo/PGs.

Variables preoperatorias	Complicaciones p.o. ^a		P
	SI n = 12	NO n = 22	
Sexo			0,282
Mujer	4 (33)	13 (59)	
Hombre	8 (67)	9 (41)	
Edad	60,5 ± 15,0	44,7 ± 15,0	0,003
IMC	25,6 ± 3,8	24,0 ± 4,4	0,676
HTA	8 (67)	4 (18)	0,008
Tratamiento antiHTA	6 (50)	3 (14)	0,040
AMHC	7 (58)	5 (23)	0,062
ECV	3 (25)	4 (18)	0,677
Grupo ingreso en UCI	1 (8)	2 (9)	1,000
ECO-C: Hipertrofia VI moderada	1 (11)	2 (12)	1,000
ASA			
1-2	4 (33)	12 (55)	0,236
3-4	8 (67)	10 (45)	
NA orina 24h ^b	4,6 ± 5,1	3,7 ± 4,6	0,630
A orina 24h ^b	6,2 ± 5,4	5,3 ± 6,5	0,695
NA plasmática DP ^b	5,0 ± 5,9	3,7 ± 4,4	0,549
A plasmática DP ^b	8,5 ± 8,4	5,9 ± 12,1	0,084
Tamaño (TC/RM, cm)	5,7 ± 3,8	4,5 ± 3,1	0,356
≥ 3 cm	9 (75)	15 (68)	1,000
≥ 4 cm	8 (67)	13 (59)	0,727
≥ 6 cm	4 (33)	5 (23)	0,687
Lateralidad ^c			
Derecha	5 (46)	8 (44)	1,000
Izquierda	6 (54)	10 (56)	
Grupo Screening (Si/No)	3 (25)/ 9 (75)	8 (36)/ 14 (64)	0,705
Grupo Incidental (Si/No)	5 (42)/ 7 (58)	9 (41)/ 13 (59)	1,000
Grupo Síntomas (Si/No)	4 (33)/ 8(67)	5 (23)/ 17 (77)	0,687
Preparación preoperatoria	12 (100%)	22 (100%)	1,000
Alfa-bloqueantes	10 (83)	18 (82)	1,000
Beta-bloqueantes	10 (83)	16 (73)	0,681
Sobrecarga SS	7 (58)	15 (71)	0,471
Hemodinamia tras PFP (DP)			
PAS (mmHg)	134 ± 21	117 ± 12	0,049
PAD (mmHg)	77 ± 7	71 ± 7	0,043
PAM (mmHg)	96 ± 11	86 ± 8	0,008
FC (lpm)	78,9 ± 15,3	74,9 ± 10,8	0,420
PA > 160/80 (mmHg)	4 (44)	1 (5)	0,022

Los datos se presentan como media ± DS o números crudos (porcentaje) según la naturaleza de las variables. IMC: índice de masa corporal; AMHC: alteración del metabolismo de los hidratos de carbono; ECV: evento cardiovascular; ECO-C: ecocardiografía; VI: ventrículo izquierdo; DP: día previo a cirugía. SS: suero salino 0,9%; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; PA: presión arterial.

^a Excluidas complicaciones específicas (aminas e hipoglucemia). ^b Valores normalizados. ^c Excluidos paragangliomas y bilaterales sincrónicos.

IV. Resultados

Tabla 48. Diferencias en variables intraoperatorias relacionadas con complicaciones postoperatorias tras la resección de Pheo/PGs.

Variables intraoperatorias	Complicaciones p.o. ^a		P
	SI n = 12	NO n = 22	
Variables hemodinámicas			
- PAS ≥ 160 (mmHg)	8 (73)	13 (59)	0,703
- PAS ≥ 180 (mmHg)	5 (46)	5 (23)	0,240
- PAS ≥ 200 (mmHg)	4 (37)	2 (9)	0,146
- PAS ≤ 90 (mmHg)	3 (27)	13 (59)	0,085
- PAM ≤ 60 (mmHg)	1 (9)	8 (36)	0,212
- FC ≥ 100 (lpm)	2 (18)	7 (32)	0,681
- PAS media	135 ± 18	120 ± 17	0,025
- PAS max (mmHg)	177,8 ± 32,4	154,6 ± 35,6	0,071
- PAS min (mmHg)	95,2 ± 13,1	89,0 ± 13,3	0,199
- PAD media	77 ± 10	68 ± 11	0,037
- PAD max (mmHg)	93,4 ± 18,2	86,8 ± 20,3	0,352
- PAD min (mmHg)	55,7 ± 11,3	51,2 ± 8,1	0,194
- PAM media	95 ± 10	85 ± 12	0,031
- PAM max (mmHg)	120,3 ± 20,7	107,9 ± 25,5	0,157
- PAM min (mmHg)	69,5 ± 10,8	64,6 ± 10,0	0,198
- FC media	68 ± 9	71 ± 12	0,405
- FC max (lpm)	85,5 ± 12,6	90,0 ± 18,5	0,464
- FC min (lpm)	54,3 ± 8,1	56,5 ± 11,7	0,580
CTCs plasmáticas intraoperatorias			
- NA media	18,9 ± 16,9	28,3 ± 49,1	0,984
- NA max	41,6 ± 49,5	80,8 ± 155,4	0,804
- NA min	5,8 ± 6,1	2,7 ± 3,2	0,139
- A media	58,6 ± 52,3	43,5 ± 56,9	0,204
- A max	168,7 ± 139,4	149,2 ± 178,4	0,756
- A min	11,5 ± 17,0	4,0 ± 6,1	0,184
- Incremento NA max	18,7 ± 15,4	43,6 ± 85,8	0,788
- Incremento A max	32,3 ± 33,8	59,4 ± 92,4	0,241
Intervención quirúrgica			
- Catéter epidural	7 (58)	8 (38)	0,261
- Sevoflurano/Desflurano	8 (67)/4 (33)	14 (67)/7 (33)	1,000
- Fentanilo/Remifentanilo	4 (33)/8 (67)	10 (48)/11 (52)	0,424
- VD + BB	5 (42)	10 (48)	0,741
- VD y/o BB y/o AA			
0-1	1 (8)	4 (19)	0,630
2-3	11 (92)	17 (81)	
- Sueroterapia intraoperatoria (cc)	3208 ± 1117	3288 ± 1422	0,870
Cristaloides (cc)	2400 ± 935	2338 ± 1185	0,877
Coloides (cc)	808 ± 462	950 ± 610	0,494
Trasfusión ^b	-	-	-
Factor cirujano ^c	7 (64)/4 (36)	5 (33)/10 (67)	0,126
Abordaje quirúrgico			
abierto	0 (0)	5 (23)	0,137
laparoscópico	12 (100)	17 (77)	
Pérdidas hemáticas	305,0 ± 379,7	280,6 ± 460,2	0,888
Tiempo quirúrgico (min)	174,6 ± 68,5	170,0 ± 50,4	0,829

Los datos se presentan como media ± DS o números crudos (porcentaje) según la naturaleza de las variables. PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; max: máxima; min: mínima; VD: vasodilatador; BB: betabloqueante; AA: antiarrítmico.

^a Excluidas complicaciones específicas (aminas e hipoglucemia). ^b No se valora al estar incluida en la definición de complicación. ^c Cirugía laparoscópica unilateral.

IV. Resultados

En los distintos modelos multivariantes realizados entre las variables que presentan significación ($P < 0,05$) o tendencia a la significación ($P < 0,1$) en estas comparaciones previas, se identifican la edad, la HTA preoperatoria y la PAM del día previo como factores de riesgo de complicaciones generales (Tablas 49-53).

Tabla 49. Modelo multivariante nº 1 de complicaciones p.o.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
Complicaciones p.o. ^a	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,54; $P = 0,003$	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
Edad	1,072	0,965 — 1,190	0,195
HTA preoperatoria	3,086	0,260 — 36,680	0,372
PAM DP	1,124	0,972 — 1,300	0,115
	Método	Estadísticos del modelo	
	Análisis hacia atrás (Wald)	R^2 de Nagelkerke = 0,51; $P = 0,001$	
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
Edad	1,099	1,003 — 1,204	0,042
PAM DP	1,151	0,998 — 1,327	0,053

^a Excluidas hipoglucemia y necesidad de aminos p.o.; PAM DP: presión arterial media el día previo.

Tabla 50. Modelo multivariante nº 2 de complicaciones p.o.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
Complicaciones p.o. ^a	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,47; $P = 0,009$	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
Edad	1,057	0,964 — 1,159	0,235
HTA preoperatoria	3,193	0,249 — 40,957	0,373
PA > 160/80 DP	0,212	0,013 — 3,547	0,280
	Método	Estadísticos del modelo	
	Análisis hacia atrás (Wald)	R^2 de Nagelkerke = 0,54; $P = 0,004$	
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
Edad	1,079	0,994 — 1,171	0,068
HTA preoperatoria	0,111	0,009 — 1,349	0,085

^a Excluidas hipoglucemia y necesidad de aminos p.o.; PA DP: presión arterial día previo.

Tabla 51. Modelo multivariante nº 3 de complicaciones p.o.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
Complicaciones p.o. ^a	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,51; $P = 0,004$	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
Edad	1,048	0,953 — 1,153	0,332
HTA preoperatoria	5,001	0,474 — 52,722	0,180
PAS DP	1,056	0,981 — 1,137	0,148
	Método	Estadísticos del modelo	
	Análisis hacia atrás (Wald)	R^2 de Nagelkerke = 0,37; $P = 0,003$	
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
HTA preoperatoria	14,000	2,061 — 95,085	0,007

^a Excluidas hipoglucemia y necesidad de aminos p.o.; PAS DP: presión arterial sistólica el día previo.

IV. Resultados

Tabla 52. Modelo multivariante nº 4 de complicaciones p.o.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
Complicaciones p.o. ^a	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,41; P = 0,008	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
<i>Edad</i>	1,064	0,976 — 1,159	0,160
<i>HTA preoperatoria</i>	2,883	0,404 — 20,564	0,291
<i>AMHC</i>	0,417	0,072 — 2,407	0,328
		Método	Estadísticos del modelo
		Análisis hacia atrás (<i>Wald</i>)	R^2 de Nagelkerke = 0,33; P = 0,002
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
<i>Edad</i>	1,095	1,017 — 1,178	0,015

^a Excluidas hipoglucemia y necesidad de aminos p.o.; AMHC: alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.

Tabla 53. Modelo multivariante nº 5 de complicaciones p.o.

Variable dependiente	Método	Estadísticos del modelo	
Complicaciones p.o. ^a	Todas las variables	R^2 de Nagelkerke = 0,49; P = 0,011	
Variables independientes	Exp (β)	IC 95%	P
<i>Edad</i>	1,075	0,964 — 1,200	0,192
<i>HTA preoperatoria</i>	10,614	0,879 — 128,165	0,063
<i>A plasmática DP</i>	0,938	0,848 — 1,038	0,217
		Método	Estadísticos del modelo
		Análisis hacia atrás (<i>Wald</i>)	R^2 de Nagelkerke = 0,39; P = 0,004
Variables retenidas por el modelo	Exp (β)	IC 95%	P
<i>HTA preoperatoria</i>	15,000	1,981 — 113,556	0,009

^a Excluidas hipoglucemia y necesidad de aminos p.o.; A DP: adrenalina plasmática día previo (valores normalizados).

Curva ROC complicaciones C-D sin aminos ni hipoglucemia-edad: Una edad mayor a 53 años mostró una S (83%) y E (73%) de forma conjunta. La S del 100% (E 55%), se obtuvo a partir de los 49 años mientras que la E del 100% (S 8%) se alcanza a partir de los 81 años (**Figura 42**).

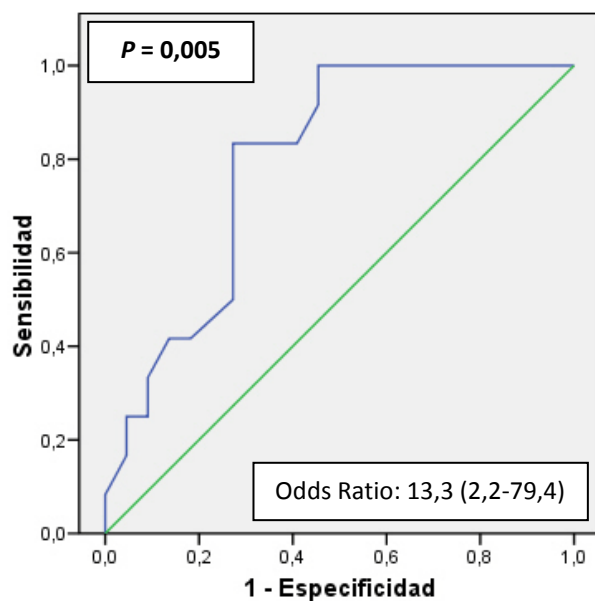


Figura 42. Curva ROC complicaciones postoperatorias- edad.

Curva ROC complicaciones p.o. C-D sin aminos ni hipoglucemia-PAM Día previo: La PAM ≥ 93 mmHg presentó una S (67%) y E (85%) de forma conjunta. La S del 100% (E 25%), se obtiene a partir una PAM ≥ 82 mmHg, mientras que la E del 100% (S 33%) se alcanza a partir de ≥ 105 mmHg de PAM el día previo a la cirugía (**Figura 43**).

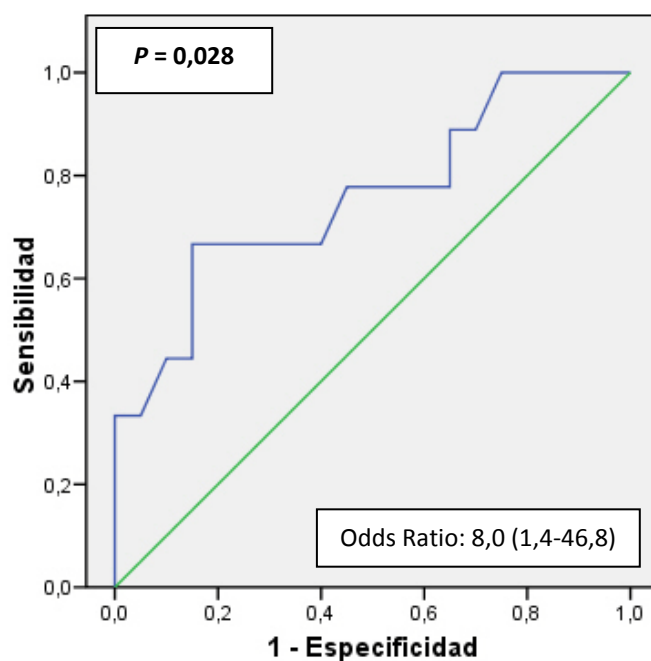


Figura 43. Curva ROC complicaciones postoperatorias- PAM DP.

7. Estancia media

La estancia hospitalaria de los Pheo/PGs fue significativamente más larga que la de los controles ($5,8 \pm 1,7$ vs $3,7 \pm 1,3$ días, $P < 0,001$) (**Tabla 23**). Al comparar la estancia media de Pheo/PGs y del grupo control según la presencia de complicaciones C-D globales (incluidas aminoras p.o. e hipoglucemia) no existieron diferencias en función de las complicaciones C-D ($P = 0,898$) ni en la interacción entre complicaciones C-D globales y el estatus de Pheo/PG vs control ($P = 0,535$). Ocurre lo mismo cuando se comparan las complicaciones p.o. una vez excluidas las complicaciones específicas (aminas p.o. e hipoglucemia) ($P = 0,794$ y $P = 0,311$, respectivamente) (**Tabla 54**).

Tabla 54. Estancia media según complicaciones y colocación de drenaje.

	Estancia media, días	
	Pheo/PGs	Controles
Complicaciones p.o. globales		
C-D -	$5,6 \pm 1,6$	$3,8 \pm 1,3$
C-D +	$6,0 \pm 1,9$	$3,3 \pm 1,5$
Complicaciones p.o. excluidas específicas		
C-D -	$5,6 \pm 1,5$	$3,8 \pm 1,3$
C-D +	$6,3 \pm 2,0$	$3,3 \pm 1,5$
Colocación de drenaje		
No	$5,0 \pm 1,5$	$3,3 \pm 1,0$
Si	$6,0 \pm 1,8$	$4,4 \pm 1,5$

C-D: Clavien Dindo.

Se colocaron más drenajes en el grupo de Pheo/PG ($P = 0,038$). Cuando se analiza globalmente la serie (incluyendo casos y controles) en relación a la colocación de drenaje, los pacientes con drenaje presentan una estancia media de $5,8 \pm 1,8$ días frente a $4,1 \pm 1,5$ días en aquellos en los que no se colocó drenaje ($P = 0,037$). La estancia media de los Pheo/PGs en relación al grupo control en función de la colocación de drenaje no mostró diferencias ($P = 0,655$).

V. DISCUSIÓN

La inestabilidad HD (crisis hipertensivas y taquiarritmias durante la manipulación, así como hipotensión tras la resección) es causa potencial de morbilidad cardiovascular y de secuelas, así como de la posible mortalidad perioperatoria. La inestabilidad HD no está claramente definida en la bibliografía y es poco predecible. A pesar de la PFP, la mayoría de los estudios refieren, independientemente de la definición de IHD o en el tipo de PFP, incidencias hemodinámicas intra o postoperatorias. La identificación de variables preoperatorias asociadas a inestabilidad HD permitiría optimizar tanto la PFP como los fármacos empleados de forma intraoperatoria. En la actualidad, algunos autores, principalmente el grupo francés de *Dousset* (21,100), abogan por que la PFP no se realice de forma sistemática, apoyándose en que la PFP no ha demostrado ningún beneficio y se basa en estudios no controlados, desde su punto de vista muy criticables, y en experiencias y creencias personales, ya que con la monitorización de PA continua y los fármacos de acción rápida actuales (nicardipino, esmolol y NA), ha mejorado el control de las crisis hipertensivas y baches hipotensivos.

La cuantificación de la magnitud de las descargas catecolaminérgica y su correlación con variables hemodinámicas ha sido escasamente estudiada, incluyendo además períodos de cirugía abierta y periodos de cirugía laparoscópica, la mayoría de las veces con escaso número de pacientes y sin controles con los que comparar (**Tabla 55**). Además, los estudios no son uniformes a la hora de estudiar la descarga de catecolaminas y su correlación con los valores hemodinámicos en los distintos momentos de la cirugía (**Tablas 56 y 57**) y únicamente describen los niveles alcanzados de catecolaminas en momentos determinados de la cirugía (principalmente durante a manipulación). El definir los cambios en los niveles de catecolaminas plasmáticas, así como confirmar o descartar su posible relación con variables preoperatorias (identificación de grupos de riesgo que secreten más catecolaminas intraoperatoriamente) y/o con la tan temida morbilidad cardiovascular, es por lo tanto de gran interés.

Tabla 55. Estudios con determinación de catecolaminas plasmáticas publicados.

Autor, año (Ref.)	Pheo n	Uni/Bilat	PG	Controles	Periodo estudio	Abordaje
<i>Feldman</i> , 1978 (136)	9	2/6	1	2	NE	ab
<i>Hamberger</i> , 1981 (156)	7	6/0	1	0	1977-1979	ab
<i>Marty</i> , 1985 (157)	8	8/0	0	0	NE	ab
<i>Newell</i> , 1988 (158)	14	12/0	2	0	1974-1987	ab
<i>Proye</i> , 1989 (134)	10	9/1	0	5	1988	ab
<i>Mann</i> , 1996 (159)	2	2/0	0	0	NE	2 lap
<i>Fernández-Cruz</i> 1996(36)	16	15/1	0	0 ^a	1992-1995	8 lap/8 ab
<i>Joris</i> 1999, (25)	8	8/0	0	0	NE	8 lap
<i>Tauzin-Fin</i> , 2004 (35)	18	17/1	0	0	1997-2003	18 lap
<i>Sood</i> , 2006 (90)	9	9/0	0	0	1 año	9 lap
<i>Lafont</i> , 2015(19)	12 ^b	12/0	0	0	2004-2012	NE ^a
Presente estudio ^c	34	29/3	2	13 lap	1998-2016	29 lap/5 ab

Uni/Bilat: unilateral/bilateral NE: no especificado; ab: abordaje abierto lap: abordaje laparoscópico.

^a Estudio con 23 pacientes control pero sin determinar catecolaminas plasmáticas a los controles. ^b Estudio de 34 pacientes donde a 12 se les determina CTCs plasmáticas. Un 76% de los Pheos están operados laparoscópicamente. ^c Estudio no publicado.

Tabla 56. Estudios con determinación de catecolaminas intraoperatorias en cirugía abierta.

Autor (Ref.)	DP	Pre-ind	IOT	Incisión	Manip	Sección venosa	Extracc	2h	24h
<i>Feldman (136)</i> ¹	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Hamberger (156)</i> ²	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Marty (157)</i>		X	X	X	X ^a		X	X ^b	
<i>Newell (158)</i>		X	X	X	X		X ^c		X
<i>Proye (134)</i>		X			X ^a		X ^d		
Presente estudio	X	X	X	X	X	X	X	X	X

¹ Determinación de CTCs plasmáticas a intervalos no especificados durante la cirugía y en caso de alteraciones significativas en PA o FC. y durante tres días en el p.o. ² Preoperatoria, intra y postoperatoria, no claramente especificados los momentos. ^a Durante exploración de cavidad abdominal y durante manipulación. ^b En reanimación. ^c Al minuto, cinco minutos y 1 hora postextirpación. ^d 30 minutos postresección.

Tabla 57. Estudios con determinación de catecolaminas intraoperatorias en cirugía laparoscópica.

Autor (Ref.)	DP	Pre-I	IOT	DL	Neumo	Manip	Sección venosa	Extrac	2h	24h
<i>Mann (159)</i>				X ^a	X ^b					
<i>Fdez.-Cruz (36)</i>			X		X	X		X		
<i>Joris (25)</i>		X	X	X	X ^c	X	X	X	X ^d	
<i>Tauzin-Fin (35)</i>		X	X		X	X		X	X ^e	
<i>Sood (90)</i>	X ^f		X		X	X		X ^g		
<i>Lafont (19)</i>		X				X				
Presente estudio	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

DP: día previo; Pre-I: pre-inducción; IOT: intubación orotraqueal; DL: colocación en decúbito lateral; Neumo: neumoperitoneo; Manip: manipulación periglandular; Extrac: extracción de la glándula; 2h y 24h: 2 y 24 horas postoperatorias.

^a Pre-neumoperitoneo. ^b 1h, 2h y 3h post-neumoperitoneo y 30 min post-exuflación. ^c a los 5,15 y 30 min. ^d cuando finaliza cirugía. ^e en reanimación. ^f preoperatorio. ^g extubación.

Un aspecto fundamental del manejo intraoperatorio es una excelente y frecuente transmisión de información entre el equipo anestésico y quirúrgico, lo que implica comunicar cualquier dificultad que se espere en la cirugía por ambas partes. El anestesista y el cirujano deben comentar el momento en el que se establece el neumoperitoneo, se inicia la disección periglandular, se realiza la sección de la vena, se completa la resección de la glándula así como la presencia de cambios hemodinámicos significativos y/o hemorragia en el campo quirúrgico. Como se ha comentado previamente, la manipulación glandular estimula la descarga repentina de CTCs, con posibilidad de crisis hipertensivas y de sangrado de pequeños vasos. En caso de crisis hipertensiva, a solicitud del anestesista, la manipulación glandular debe cesar de inmediato hasta la normalización de la PA. Ya que el papel del cirujano y del anestesista, y la comunicación entre ambos, es fundamental en el manejo de la IHD, en nuestro estudio se ha limitado el factor de confusión al participar únicamente dos cirujanos y un grupo de cuatro anestesistas.

El identificar variables de riesgo de secreción de CTCs/IHD facilita determinar aquellos pacientes a los que sería recomendable, p. ej.: 1) preparar farmacológicamente; 2) realizar estudios cardiacos complementarios preoperatorios (ecocardiografía, RM cardiaca, coronariografía...); 3) realizar monitorización cardiaca intraoperatoria (p.ej. ecocardiografía transesofágica); 4) administrar antihipertensivos intraoperatoriamente de forma más liberal o a dosis más altas; 5) una mayor agresividad en la reanimación con sueros y/o drogas vasopresoras de forma precoz; 6) alargar o acortar la estancia en reanimación en el p.o. En resumen, ayudaría a optimizar el tratamiento perioperatorio individualizándolo según factores de riesgo.

1. Diagnóstico

Hemos observado una elevada proporción de casos diagnosticados incidentalmente (41%), lo que no implica que estos pacientes sean asintomáticos desde un punto de vista clínico. En la serie de *Kramer et al* (15) el 40% de los pacientes diagnosticados incidentalmente (11 de 27 pacientes en su serie) presentaban la clásica triada sintomática tras realizar una anamnesis dirigida. En la mayoría de las series publicadas el diagnóstico incidental cada vez es más frecuente en relación con la disponibilidad y frecuencia con las que se realizan hoy en día pruebas de imagen (ECO, TC y RM).

En nuestra serie llama la atención la baja proporción de pacientes diagnosticados en relación a los síntomas presentados (27%). El hecho que la mayoría han sido diagnosticados incidentalmente (41%) o en el contexto de despistaje en síndromes familiares (32%) explica las diferencias entre los Pheos/PGs y los controles en relación a la proporción de pacientes hipertensos en cada grupo (35 vs 77%, $P = 0,011$).

Las lesiones de los pacientes diagnosticados en *screening* presentan los niveles de CTCs en orina más bajos, se diagnostican a edades más tempranas y son tumores de menor tamaño, hallazgos reportados previamente por *Scholten et al* (111) donde compara pacientes diagnosticados de NEM 2 ($n = 22$) frente a los que no son NEM 2 ($n = 34$). En nuestra serie el tamaño del Grupo Screening es significativamente menor que el tamaño del Grupo Incidental y el Grupo Síntomas, entre los que no hay diferencias significativas ($5,3 \pm 2,8$ vs $7,5 \pm 3,5$). Los mayores niveles de catecolaminas en orina de 24 horas corresponden a las lesiones diagnosticadas incidentalmente, siendo únicamente significativa la diferencia entre los niveles de NA del Grupo Síntomas con respecto al Grupo Screening.

El grupo de *Amar* (14), en un estudio sobre 192 Pheo/PGs tratados entre 1975 y 2003, comunican que en su serie la proporción de pacientes que han sido diagnosticados incidentalmente ha ido aumentando con el tiempo (de un 13 a un 25%). Estos pacientes presentaban mayor edad al diagnóstico (51 ± 13 vs 44 ± 14 años; $P = 0,02$) y menores niveles de CTCs plasmáticas ($P < 0,001$) que aquellos con síntomas adrenérgicos; en cambio el tamaño fue similar en ambos grupos (mediana de 5 cm). *Safwat et al* (125), en un estudio sobre 115 Pheo/PGs concluyen que el tamaño de las lesiones y los niveles urinarios de metanefrinas eran menores en síndromes familiares que en esporádicos. En el mismo sentido *Guerrero et al* (10), con 81 Pheos estudiados entre 1996 y 2008, refiere que el Grupo Screening estaba constituido

por pacientes más jóvenes con lesiones más pequeñas y menos secretoras, el Grupo Incidental era el de mayor edad, y los pacientes del Grupo Sintomático era aquel con lesiones de mayor tamaño y más secretoras, en concreto los que se presentaron con una “crisis” (definida como daño orgánico: IAM, shock cardiogénico, ACV, SDRA...).

2. Correlación de niveles de catecolaminas plasmáticas y hemodinamia

En nuestro estudio, basalmente los controles presentan mayores valores de PA, tanto el día previo como en la pre-inducción anestésica. Todo ello a pesar de una esperable mayor secreción basal de CTCs en los Pheo/PGs que presentan valores de NA y A de 2,5 y 1,9 veces el LSN, respectivamente. Este hecho está en probable relación con el escaso número de pacientes con HTA en el grupo Pheo/PGs y con la sistemática PFP realizada en los mismos.

Llama la atención la nula significación en nuestro estudio al comparar las diferencias en parámetros hemodinámicos (PAS, PAD, PAM y FC medios, máximos y mínimos), y frecuencia de eventos hemodinámicos intraoperatorios (definidos como PAS \geq 160 mmHg, PAS \geq 180 mmHg, PAS \geq 200 mmHg, PAS \leq 90 mmHg, PAM \leq 60 mmHg o FC \geq 100 lpm) entre casos y controles. Cuando analizamos los eventos hemodinámicos según el momento de la intervención, sólo encontramos diferencias significativas entre casos y controles en relación a los picos hipertensivos (PAS \geq 160 mmHg) durante la disección periglandular (“manipulación”) con un 30% de incidencia en los casos vs 0% en los controles y a las 24 horas p.o. donde un 30% de los controles presentan PAS \geq 160 mmHg frente a un 0% de los casos. Entre las potenciales razones de estos hallazgos se encuentran el tamaño muestral, la PFP (100% de los Pheo/PGs) y la medicación recibida de forma intraoperatoria, ya que los Pheo/PGs recibieron significativamente más tratamiento VD y BB con respecto a los controles y mayor cantidad de sueroterapia i.v. intraoperatoria. Los escasos estudios relacionados con este aspecto ofrecen hallazgos similares. *Parnaby et al* (96) en un estudio donde compara 35 Pheos laparoscópicos con 106 adrenalectomías laparoscópicas no-Pheo, comunican que únicamente encuentran diferencias significativas en relación a la hipertensión grave transitoria (PAS $>$ 200 mmHg $<$ 10 minutos) que se produce en cuatro casos frente a dos controles ($P = 0,033$). No obstante, al igual que en nuestra serie, un mayor número de casos recibieron tratamiento antihipertensivo intraoperatoriamente (18 vs 2, $P < 0,05$). No encuentran diferencias ni en la hipotensión arterial mantenida (PAS $<$ 80 mmHg $>$ 10 minutos), ni en la taquicardia mantenida (FC $>$ 120 lpm $>$ 10 minutos). El grupo de *Weissmann* (74), en un estudio en el que comparan 27 Pheos laparoscópicos con 28 suprarrenalectomías laparoscópicas, reportan que los casos presentaron de forma significativa una mayor PAS máxima (188 ± 29 vs 154 ± 22 mmHg), una menor PAS mínima (97 ± 15 vs 109 ± 16 mmHg) y una mayor FC máxima (107 ± 23 vs 84 ± 15 lpm) que los controles, habiendo recibido un mayor número de casos medicación antihipertensiva (VD y/o BB) y vasopresora intraoperatoriamente en comparación con los controles (74% vs 14% y 26% vs 4%, $P < 0,05$, respectivamente). En este trabajo no se especifica el número de pacientes que presentaron hipertensión o hipotensión intraoperatoria. En nuestro análisis, al comparar casos y controles, no se hallaron diferencias en los requerimientos de aminas intraoperatorias tras la sección venosa pero sí en la necesidad de aminas p.o.

Asimismo, en nuestro trabajo, la manipulación en primer lugar, y en segundo lugar la creación del neumoperitoneo, son desencadenantes de descarga catecolaminérgica en los Pheo/PGs, a pesar de observarse una gran variabilidad entre pacientes en la magnitud de dichas descargas. La asociación entre la descarga catecolaminérgica y los distintos momentos de la cirugía, en concreto la manipulación y la creación del neumoperitoneo (25,33,35,36), ha sido previamente publicada, pero no se han identificado variables preoperatorias que permitan predecir esta descarga de CTCs y su magnitud (35). El motivo de la descarga en relación con el neumoperitoneo, en ausencia de disección quirúrgica, probablemente sea debida a un efecto mecánico sobre el Pheo (25,34,35,159). El identificar factores de riesgo de secreción catecolaminérgica intraoperatoria es de extremo interés, ya que se ha descrito que una descarga masiva puede producir una HTA maligna, síndrome de distress respiratorio del adulto y depresión miocárdica (160,161). No obstante, esto no implica que haya una correlación con los eventos hemodinámicos intraoperatorios y en la bibliografía los datos son contradictorios (33,35). A día de hoy hay factores de confusión como son la PFP y el tratamiento intraoperatorio administrado por el anestesta (que además puede indicarse en perfusión a bajas dosis desde el principio de la cirugía ajustándolo según necesidades o únicamente en caso de presentarse alteraciones hemodinámicas o taquiarritmias).

Fernández Cruz et al (36) no encuentra correlación entre incremento de CTCs plasmáticas y los cambios hemodinámicos en los pacientes intervenidos laparoscópicamente. En comparación con el grupo de *Tauzin-Fin* (35) que no encuentra correlación entre los niveles de NA y A plasmáticas y la PAS tras la creación del neumoperitoneo ni durante la manipulación ($r=0,4$ y $r=0,2$ respectivamente), en nuestro estudio hemos objetivado:

- Correlación entre el incremento de los niveles de NA plasmática sobre niveles basales y la PAM tras la creación del neumoperitoneo ($\rho = 0,372$; $P = 0,043$), así como una tendencia a la significación con la PAS y la PAD.
- Correlación durante la manipulación entre la PAS con la NA plasmática ($\rho = 0,447$; $P = 0,007$) así como con los incrementos de NA y A sobre niveles basales ($\rho = 0,413$, $P = 0,014$ y $\rho = 0,349$; $P = 0,040$, respectivamente). En la manipulación también objetivamos correlación entre la PAD y el incremento de NA (observando una tendencia a la significación con la NA normalizada y con el incremento de NA) y entre la PAM y la NA plasmática y el incremento de NA (observando también una tendencia con el incremento de adrenalina).
- Ausencia de correlación entre FC y CTCs plasmáticas tras el neumoperitoneo o durante la manipulación, probablemente en relación con la alta proporción de pacientes betabloqueados descrita previamente en el contexto de PFP (76%) e intraoperatoriamente (55%) en nuestro centro.

Al evaluar la asociación entre parámetros hemodinámicos y los niveles normalizados de CTCs, y los incrementos en dichos niveles respecto a niveles basales en los distintos momentos de la cirugía, estos últimos, principalmente en el caso de la NA, presentan una mejor correlación (que los valores absolutos de CTCs) con la PAS y PAM en la IOT, colocación en DL y neumoperitoneo. Durante la manipulación además de los incrementos de CTCs también alcanzan significación estadística la asociación con las concentraciones absolutas de

NA plasmática. Tras la extracción glandular y a las dos horas postoperatorias no objetivamos correlación entre PAS, PAD ni PAM ni con los valores absolutos de CTCs ni con los incrementos respecto a valores basales.

En nuestra serie presentaron una PAS ≥ 160 mmHg durante el neumoperitoneo y la manipulación el 22% y 30% de los Pheo/PGs respectivamente, menos que lo publicado por *Tauzin-Fin* et al (35) que refieren un 33 y 67% respectivamente (usando las mismas definiciones hemodinámicas salvo hipotensión arterial: PAS ≤ 80 mmHg). Mientras que en nuestro estudio se indicó tratamiento vasodilatador intraoperatorio en el 76% (y betabloqueo en el 55% de pacientes intraoperatoriamente) el grupo de *Tauzin-Fin* (35) refiere haber tratado a un 67% durante el neumoperitoneo y la manipulación. Respecto a la taquicardia este grupo refiere un 17% tras crear el neumoperitoneo y durante la manipulación en comparación con el 3% y 8% de nuestro estudio (de la misma forma administraron betabloqueantes intraoperatoriamente a un menor número de pacientes: 28% frente a un 55% de nuestro grupo). Tras la resección comunican un 22% (4 pacientes) de casos de hipotensión arterial transitoria en comparación con el 6 % de nuestros pacientes, a pesar de una definición de hipotensión más estricta (PAS < 80 mmHg); este dato probablemente se explique por la mayor pauta de medicación vasopresora en nuestra serie tras la sección de la vena suprarrenal (27% de los Pheo/PGs) frente a únicamente dos pacientes (11%) que precisaron bolos de efedrina en el estudio mencionado (35).

En la literatura científica al respecto se especifica, de forma marginal en la mayoría de los trabajos, a qué presión de neumoperitoneo se realizan las suprarrenalectomías (**Tabla 58**). Altas presiones mejoran teóricamente la exposición del campo quirúrgico a expensas de un mayor riesgo de descarga de CTCs. En cambio, presiones más bajas, al ofrecer una peor exposición del campo quirúrgico podrían alargar los tiempos quirúrgicos aumentando la “manipulación” periglandular con el consiguiente riesgo de descarga catecolaminérgica, lo que finalmente sería contraproducente (120).

Tabla 58. Neumoperitoneo en cirugía laparoscópica del Pheo.

Autor, año (ref.)	Tipo de estudio	Presión neumo (mmHg)	n cirugías lap
<i>Sprung</i> , 2000 (31)	R	15	14
<i>Edwin</i> , 2001 (56)	R	8-9	7
<i>Kazaryan</i> , 2004 (29)	R	8-9	9
<i>Tauzin-Fin</i> , 2004 (35)	P	15	18
<i>Tiberio</i> , 2008 (55)	P	14 \rightarrow 8-10	13
<i>Carter</i> , 2012 (79)	R	15	26
<i>Namekawa</i> , 2016 (26)	R	8	73
<i>Gajoux</i> , 2016 (21)	R	≤ 13	149
<i>Rao</i> , 2016 (120)	P	≤ 12	29
Presente estudio	P	12	29

P: prospectivo; R: retrospectivo; neumo: neumoperitoneo; lap: laparoscópicas.

3. Correlación entre el tamaño del Pheo/PG y niveles de catecolaminas

En relación con el tamaño tumoral, *Bruynzeel et al* (112) encuentran una correlación entre éste, y el número y duración de episodios de PAS > 160 mmHg ($r = 0,28$, $P < 0,05$ y $r = 0,36$, $P < 0,01$, respectivamente). Las lesiones > de 4 cm presentaron mayor duración de los episodios hipertensivos ($20,3 \pm 5,1$ vs. $9,3 \pm 2,0$ min; $P < 0,05$) en comparación con las < de 4 cm, lo que sugiere (ya que en su estudio no determina CTCs plasmáticas) que la descarga de catecolaminas intraoperatoria está en relación con el tamaño tumoral al diagnóstico.

En nuestro estudio se evidencia una correlación significativa entre el tamaño del Pheo/PG en las pruebas de localización (TC o RM) y los niveles preoperatorios al diagnóstico de NA y A urinarias de 24 horas normalizadas ($r = 0,639$ y $r = 0,602$ respectivamente). De igual forma observamos una correlación significativa entre los niveles de CTCs normalizadas en orina de 24 horas y los niveles de CTCs plasmáticas normalizadas perioperatorios, así como entre el tamaño y las CTCs plasmáticas perioperatorias.

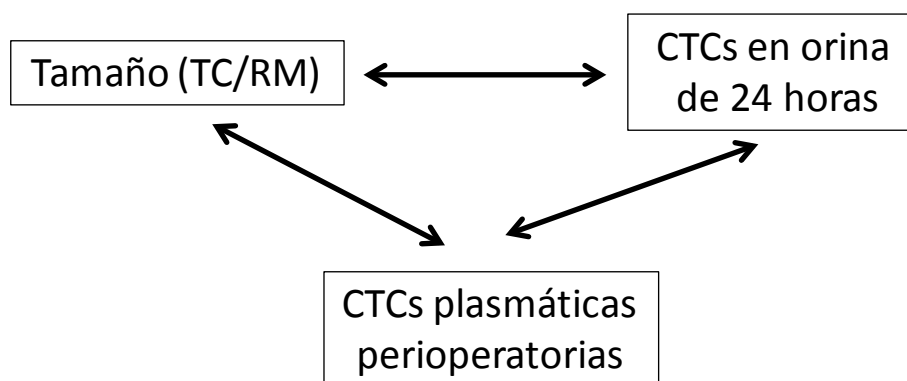


Figura 44. Triple correlación entre tamaño Pheo/PG-catecolaminas urinaria-plasmáticas.

Estos hallazgos indican que los Pheo/PGs más grandes son más secretores. Esta triple correlación (**Figura 44**) permite predecir que aquellos pacientes con lesiones más grandes y con mayores niveles de CTCs urinarias al diagnóstico son los que mayores niveles de CTCs plasmáticas van a presentar durante la cirugía del Pheo/PG y podrían potencialmente asociar mayores eventos hemodinámicos perioperatorios (PAS ≥ 160 mmHg, PAS ≥ 180 mmHg, PAS ≥ 200 mmHg, PAS ≤ 90 mmHg, PAM ≤ 60 mmHg y FC ≥ 100 lpm).

Estos resultados están en línea con los presentados por el grupo de *Scholten* en 2011 (111) sobre la correlación entre el tamaño y los niveles hormonales en orina ($r = 0,64$, $P < 0,001$). Al igual que en el estudio del grupo de *Guerrero* (10), la mayor secreción corresponde a lesiones grandes (aunque la producción de CTCs de las lesiones más grandes es muy variable) mientras que las lesiones más pequeñas no producen grandes cantidades de CTCs. En nuestro estudio las lesiones ≤ 3 cm presentaron una A y NA máximas de 4,3 y 2,7 (veces el LSN) respectivamente. Las diferencias en la secreción de lesiones < o ≥ 3 cm fueron significativas, a pesar de la variabilidad en los niveles de CTCs en orina de 24 horas de las lesiones más

grandes. Esta diferencia en la magnitud de secreción no se mantiene al utilizar como punto corte los 4 cm. A diferencia de los estudios de *Guerrero et al* (10) y *Scholten et al* (111) donde eligen la CTC o metanefrina “normalizada” más elevada al diagnóstico para realizar la correlación, nosotros empleamos en el estudio de correlación el tamaño, y la NA y A normalizadas (en orina de 24 horas y en plasma). Recientemente en 2016, el grupo de *Namekawa* (26), en una serie de 73 Pheos unilaterales, comunicó una correlación significativa entre los niveles de NA en orina y el tamaño del Pheo ($r = 0,49$, $P < 0,01$). *Bruynzeel et al* (112) correlaciona el tamaño de la lesión con los niveles de NA plasmática, MN y NMN urinarias preoperatorios ($r = 0,37$, $P < 0,05$; $r = 0,33$, $P < 0,05$; y $r = 0,62$, $P < 0,001$, respectivamente). No hemos realizado estudio de correlación con las metanefrinas urinarias por el bajo número de determinaciones realizadas en nuestra serie. En cambio *Chang et al* (106) en un estudio sobre 66 Pheo/PGs publicado en 2014 no evidencian correlación significativa entre los niveles de CTCs fraccionadas en orina de 24 horas y el tamaño de la lesión.

El hecho de que las lesiones más grandes presenten una producción muy variable de CTCs puede estar en relación con la degeneración quística y/o necrosis (10) de la lesión, o bien con diferencias en el metabolismo de CTCs entre las distintas lesiones (126,127). En nuestro estudio no observamos que descartar del análisis las lesiones con necrosis o degeneración quística (objetivada en el estudio anatomopatológico) mejore el grado de correlación entre el tamaño y las CTCs en orina de 24 horas normalizadas.

A diferencia de nuestros resultados, el grupo de *Tauzin-Fin* (35) no observa asociación entre los niveles preoperatorios de metanefrina y normetanefrina y la secreción catecolaminérgica intraoperatoria, posiblemente por el menor número de pacientes estudiados en su serie y con la variabilidad en la magnitud de la secreción de los Pheo/PGs. *Marty et al* (157) tampoco relacionan los niveles preoperatorios de NA y A con los cambios en los niveles plasmáticos durante la cirugía.

4. Perfil de secreción de catecolaminas y análisis hemodinámico perioperatorio en cirugía laparoscópica unilateral.

Con el objetivo de valorar el comportamiento hemodinámico y de los niveles de CTCs plasmáticos (NA y A normalizadas, así como los incrementos de las mismas respecto a niveles basales) en los distintos momentos de la cirugía, seleccionamos las cirugías laparoscópicas de Pheos unilaterales (26 casos y 13 controles) debido a la estandarización de la técnica en nuestro Servicio y su implementación únicamente por dos cirujanos.

En primer lugar valoramos como se comportan los pacientes en comparación con el grupo control. Únicamente hallamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de A normalizada. No obstante, las concentraciones NA normalizada y los incrementos de NA y A entre los Pheos unilaterales intervenidos laparoscópicamente y los controles, muestran claras diferencias en su representación gráfica (**Figura 22**). Estos hallazgos subrayan el interés de la identificación de grupos de riesgo que secreten más catecolaminas intraoperatoriamente

e incluso la identificación de grupos que secreten menos en los que se podrían plantear la no PFP sistemática.

El comportamiento hemodinámico de los casos y controles es completamente distinto, ya que los primeros comienzan la cirugía con menores valores de PAS/PAM, en probable relación con la PFP, presentan mayores niveles durante el neumoperitoneo y la manipulación, en asociación con la descarga catecolaminérgica, para volver a presentar menores valores tensionales a las dos horas tras la cirugía en comparación con los controles. Este comportamiento hemodinámico se produce en los Pheos a pesar de la PFP y una mayor administración de VD y BB por parte del anestesista. No hemos encontrado en la bibliografía ningún estudio con este tipo de comparaciones. *Marty et al* (157) reportan que la respuesta hipertensiva en una serie de 8 pacientes estudiados está en relación con dos circunstancias: 1) estímulos dolorosos como la intubación o la incisión cutánea, sin incrementos significativos de catecolaminas; 2) la manipulación de la lesión, con alteraciones hemodinámicas más graves y siempre en relación con incremento en los niveles de CTCs plasmáticas.

Las lesiones derechas presentan una mayor secreción de CTCs plasmáticas (NA y A) durante la manipulación así como un mayor incremento de las mismas con respecto a los valores basales, aunque únicamente es significativa la diferencia de comportamiento en los niveles de A normalizada. La técnica quirúrgica varía discretamente entre la suprarrenalectomía derecha e izquierda laparoscópica, ya que mientras en el lado izquierdo se realiza el abordaje y sección de la vena suprarrenal sin tocar la glándula, en el lado derecho, la disección del surco entre la cava y la suprarrenal con objeto de identificar y seccionar la vena suprarrenal precisa apoyarse sobre la glándula. Este gesto técnico podría explicar el distinto perfil de secreción de CTCs durante la manipulación. Hay que tener en cuenta que en nuestra serie las lesiones derechas intervenidas laparoscópicamente son más grandes y presentan mayores niveles basales de A plasmática, y una tendencia a mayores concentraciones de adrenalina en orina ($P = 0,068$). No obstante, en nuestra serie esta mayor descarga no ha implicado diferente comportamiento hemodinámico entre ambos grupos. En este sentido, el grupo de *Amar* (14) ha presentado resultados similares, ya que en su serie las lesiones derechas asociaban al diagnóstico mayores concentraciones de metanefrinas totales en orina que las izquierdas. En cambio no encuentran diferencias en los niveles de catecolaminas plasmáticas al diagnóstico según la lateralidad.

Los pacientes que han sido diagnosticados por síntomas mostraron una mayor secreción de CTCs durante la manipulación, salvo en los valores de adrenalina normalizada con respecto a los incidentales o diagnosticados en Screening. El grupo sintomático presenta mayores valores de PAS y PAM a partir de la IOT y menores de PAS tras la extracción glandular. En cambio los pacientes diagnosticados en Screening presentaron una menor secreción de CTCs durante la manipulación periglandular con respecto a los diagnosticados por síntomas o incidentalmente, aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística. Estos hallazgos están en consonancia con que las lesiones diagnosticadas en un contexto de Screening por enfermedad familiar sean menos secretoras durante la cirugía (concretamente durante la disección periglandular) que las diagnosticadas al haber presentado síntomas.

Con respecto al tamaño identificado en las pruebas de imagen (TC/RM), tanto las lesiones \geq de 3, 4 ó 6 cm presentan mayor secreción de catecolaminas durante la manipulación. Se alcanzan mayores niveles en las \geq de 4 cm, que con unos niveles de A y NA similares basalmente, presentan mayores incrementos en la manipulación y posteriormente dichos niveles experimentan un rápido descenso tras la extracción frente a las lesiones de menor tamaño. La tendencia a la significación en los niveles de NA normalizada en las lesiones \geq de 3 cm no se confirma en las \geq de 4 cm ó 6 cm. No hay diferencias entre los distintos grupos estudiados en relación al comportamiento hemodinámico.

Al comparar los pacientes hipertensos con los normotensos, los hipertensos alcanzan mayores niveles de NA y A, aunque la interacción entre estas concentraciones y el momento quirúrgico no alcanza la significación. En el estudio de *Lafont* (19) donde compara la secreción de CTCs plasmáticas durante la manipulación de Pheos hipertensos (10) y Pheos normotensos (2), los niveles de CTCs que se alcanzan durante la manipulación son parecidos. El reporte de este estudio no aclara si estos 12 pacientes han sido operado laparoscópicamente o por vía abierta.

Los pacientes que habían sido alfabloqueados preoperatoriamente, presentaron una mayor secreción de CTCs durante la manipulación con respecto a los pacientes preparados con CCA, aunque sin alcanzar significación estadística. Como comentábamos puede haber un sesgo ya que se trata de pacientes seleccionados y que los pacientes que tratamos con CCA sean menos secretores; otra posibilidad es que los CCA inhiban la secreción de CTCs dependiente de canales de calcio, hipótesis sugerida por algunos autores hace décadas (162,163) aunque carece de constatación experimental. En estudios in vivo se ha descrito una regulación modulable por CCA, como el nifedipino, de la secreción de CTCs en células de Pheo humano (164). Sin embargo, en nuestro conocimiento no existen datos en la literatura que hayan constatado este efecto en pacientes reales. *Proye et al* (134) refieren que en los 10 pacientes estudiados, preparados exclusivamente con CCA e intervenidos por cirugía abierta, el nicardipino empleado en la PFP no inhibió la descarga de CTCs intraoperatoria, en línea con lo publicado por *Favre et al* y *Mannelli et al* (165,166). Esta disquisición únicamente se podría resolver con un estudio prospectivo aleatorizado que comparara ambos procedimientos. Al tratarse de una enfermedad rara y con variabilidad en su manejo pre-, intra- y postoperatorio, este diseño es probable que no sea factible, salvo en el caso de grandes estudios multicéntricos, por lo que sería interesante realizar un meta-análisis de los resultados previamente publicados.

El factor cirujano no ha influido ya que aunque presente mayores niveles de A normalizada el cirujano A durante la manipulación, las curvas de los incrementos de NA y A con respecto a valores basales (que es lo que dependería de una mayor manipulación o “agresividad” quirúrgica) prácticamente se solapan.

Cuando analizamos los pacientes que han presentado IHD ($PAS \geq 160$ mmHg y $PAM \leq 60$ mmHg o necesidad de aminas intraoperatorias) frente a los que no, las curvas de NA normalizada y de incremento de NA sobre niveles basales prácticamente se superponen en todos los momentos quirúrgicos. En las curvas de A normalizada y de incremento de A los pacientes con IHD presentan mayores niveles o incrementos de A, aunque globalmente no hay

diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes. Lógicamente, como la definición incluye la hiper e hipotensión, los pacientes con IHD presentan mayor PAS y PAM en casi todos los momentos quirúrgicos hasta la extracción de la pieza donde son menores la PAS, PAD y PAM

Los eventos hemodinámicos ($PAS \geq 160/180/200$ mmHg, $PAM \leq 60$ mmHg, $PAS \leq 90$ mmHg, $FC \geq 100$ lpm ó $FC \leq 50$ lpm) no encuentran apenas expresividad en las figuras de comparaciones múltiples. De igual forma las diferencias hemodinámicas entre los grupos estudiados son escasas. Salvo en la comparación de casos-contrroles no alcanzan significación estadística, probablemente por la interferencia de la medicación administrada de forma pre e intraoperatoria.

5. Secreción de catecolaminas plasmáticas tras seccionar la vena suprarrenal

En nuestro estudio el 81% (17 de 21) de los pacientes presentaron un incremento de NA y/o A circulante, ya fuera una vez seccionada la vena suprarrenal o tras la extracción de la lesión. Hemodinámicamente la repercusión fue escasa; únicamente 3 pacientes (15%) presentaron una $PAS \geq 160$ mmHg tras la sección venosa y ninguno en el momento de la extracción, probablemente en relación con la PFP y el manejo farmacológico intraoperatorio. En la bibliografía revisada no hemos encontrado estudios a este respecto. Este hallazgo implica que se han seguido secretando CTCs una vez seccionada la vena en 4 de cada 5 pacientes, por lo que la estrategia de realizar un abordaje y sección precoz de la vena suprarrenal no equivale a evitar la secreción de CTCs a partir de la sección venosa, existiendo la posibilidad de incrementos de PA y taquiarritmias.

De las 21 resecciones laparoscópicas unilaterales estudiadas, al comparar los niveles de CTCs a los cinco minutos tras la sección venosa con respecto a los niveles durante la manipulación periglandular, hemos objetivado:

- Un aumento en los niveles de alguna CTC en 12 de 21 (57%) de los casos.
- Un incremento global del 33% y 192% en los niveles de NA y A respectivamente con respecto a la manipulación glandular.
- El incremento de NA y A se ha producido en el 38% (8 de 21) y 43% (9 de 21) de los casos respectivamente.

A pesar de los incrementos referidos la repercusión traducida en eventos hemodinámicos ha sido poco relevante, ya que únicamente 3 (15%) pacientes presentaron $PAS \geq 160$ mmHg y dos (10%) una $FC \geq 100$ lpm (uno de ellos era uno de los tres que presentaron $PAS \geq 160$ mmHg). Cuando en el análisis hemodinámico incluimos el análisis de Pheo bilaterales y PG (n = 5) no se objetivan más episodios de $PAS \geq 160$ mmHg, $PAM \leq 60$ mmHg ni $FC \geq 100$ lpm; únicamente otro paciente presentó una $PAS \leq 90$ mmHg. Un paciente intervenido de Pheo bilateral precisó perfusión de NA tras la sección de la vena de la primera glándula, prolongándose durante la resección de la glándula contralateral y en el p.o.

De la misma forma, al analizar los niveles de CTCs una vez extraída la pieza con respecto a los niveles que se obtuvieron a los cinco minutos tras la sección venosa, hemos observamos que:

- El 38% (8 de 21) de los pacientes presentaron incremento de al menos una CTC.
- Tras la extracción existe un descenso global del -33% y -41% en los niveles de NA y A respectivamente con respecto a las muestras extraídas tras la sección venosa.
- El incremento de NA y A se ha producido en el 19% (4 de 21) y 24% (5 de 21) de los casos respectivamente.

En el momento “extracción” no se ha registrado ninguna PAS \geq 160 mmHg, PAS \leq 90 mmHg ni PAM \leq 60 mmHg; dos pacientes presentaron taquicardia (FC \geq 100 lpm) y otros dos bradicardia (\leq 50 lpm). Cuatro pacientes precisaban perfusión continua de NA en el momento de la extracción; sólo uno de ellos presentaba incremento en los niveles de NA en el momento de la extracción en relación con la sección venosa (12%). Cuando en el análisis hemodinámico incluimos el análisis de Pheos abiertos, Pheo bilaterales y PG (n = 8) tampoco se objetiva ningún episodio de PAS \geq 160 mmHg, aunque si dos pacientes con PAS \leq 90 mmHg y PAM \leq 60mmHg.

6. Variables relacionadas con inestabilidad hemodinámica o morbilidad p.o.

6.1 Variables relacionadas con inestabilidad hemodinámica perioperatoria

En el análisis univariante de nuestra serie de variables preoperatorias relacionadas con IHD perioperatoria existieron diferencias significativas en relación al tamaño tumoral, la secreción de NA en orina de 24 horas al diagnóstico y el alfabloqueo preoperatorio entre aquellos sujetos con y sin inestabilidad. El diagnóstico de Pheo/PG en despistaje de síndromes familiares fue más frecuente entre sujetos sin IHD o necesidad de aminas. En los distintos modelos multivariantes, la NA en orina de 24 horas se mostró como un factor predictivo de IHD. Cuando no se incluye la NA en dichos modelos, obtienen significación el diagnóstico en contexto de despistaje de síndromes familiares y el tamaño \geq 4 cm. Este hallazgo estaría probablemente en relación con unas concentraciones superiores de NA plasmática intraoperatoriamente en el grupo de pacientes con IHD.

Como hemos visto previamente, tanto los niveles de A y de NA en orina de nuestra serie se correlacionan con el tamaño, principalmente en las lesiones pequeñas, siendo el comportamiento de las más grandes variable, sin influencia de la degeneración quística o necrosis tumoral.

El grupo de *Chang* (106) identifica la NA en orina preoperatoria pero no el tamaño de la lesión como factor de riesgo independiente de IHD (definida como HTA intraoperatoria o hipotensión p.o. mantenidas durante más de 10 minutos). Este autor, al no tener

determinación de CTCs plasmáticas, “asume” que estas se correlacionan con los niveles CTCs plasmáticas, asociación que nosotros si hemos podido constatar sugiriendo que no es solo importante la cantidad total de catecolaminas circulantes sino también el tipo específico de CTCs secretadas. Estudios *in vitro* sugieren que la NA produce hipertrofia y proliferación de células de músculo liso cultivadas y también inducen la proliferación de fibroblastos en la adventicia (113,114). Asimismo, estudios *in vivo* también sugieren que la NA podrían tener un efecto trófico directo en la pared vascular causando disfunción endotelial (115,116). En consonancia, un estudio sobre 45 pacientes con Pheo/PG seguidos durante un año tras la cirugía mostró que los niveles preoperatorios de NA en orina de 24 horas preoperatoria se correlacionaban con la velocidad de onda de pulso, es decir con una distensibilidad de la pared vascular reducida, contribuyendo directamente a un aumento de la rigidez de la pared aórtica (117). En este estudio, otras CTCs fraccionadas en orina no presentaron el mismo efecto. Esta rigidez podría revertir tras la resección. Por todo ello, estos autores han sugerido que por efecto de la NA circulante, los pacientes que presentan inestabilidad HD podrían presentar una distensibilidad de la pared de los vasos reducida secundaria a una mayor rigidez de sus paredes, lo que redundaría en una mayor PAS durante la cirugía. Por otro lado, una vez resecada la glándula, el descenso repentino en los niveles de CTCs circulantes, asociado a esta distensibilidad vascular reducida, conllevaría una menor PAM postresección. Es decir, la rigidez de la pared vascular debido a los niveles de NA circulantes puede ser la razón de la correlación directa entre los niveles de NA en orina de 24 horas y la PAS y PAM máxima durante la cirugía y la correlación inversa entre los niveles de NA en orina de 24 horas y la PAM tras la resección glandular. En nuestro caso los pacientes que han presentado IHD o precisado aminas intra o p.o. presentaron una mayor PAS, PAD y PAM media intraoperatoria y mayores niveles de NA (media, máxima y mínima).

El análisis de curvas ROC, muestra que concentraciones de NA en orina por encima de 2,05 veces el LSN presentan una S del 94% con una E del 77% para predecir IHD intra o postoperatoria. Los pacientes con valores de NA en orina de 24 horas mayores de 2,05 veces el LSN tienen 49 veces más de riesgo de presentar IHD o necesitar aminas que las que no superan dicho valor. Para obtener una S del 100% (E 41%) el corte está en un valor de 1,061 lo que no tiene aplicación práctica alguna porque implica a casi cualquier valor por encima del LSN. La E del 100% (S 13%) se obtiene con valores de NA en orina 14,7 veces por encima del LSN, lo que tampoco tiene aplicación en la práctica clínica dada la excepcionalidad de lesiones tan secretoras. En relación al tamaño de la lesión, aquellos pacientes con lesiones mayores de 3,7 cm presentan un riesgo 8 veces mayor que las < de 3,7 cm.

En nuestro estudio los pacientes diagnosticados en despistaje de enfermedad familiar (Grupo Screening) presentan menor incidencia de IHD (definida como PAS \geq 160 mmHg y PAM \leq 60 mmHg o necesidad de aminas intra o postoperatorias). El grupo de *Bruynzeel* (112) no aprecia diferencias entre los Pheos esporádicos y los asociados a síndromes hereditarios en términos de IHD perioperatoria o necesidad de fármacos para control hemodinámico. *Scholten et al* (111), que comparan pacientes NEM 2 (n = 22) frente a pacientes no-NEM (n = 34), refieren que los síndromes hereditarios presentan lesiones más pequeñas en pacientes más jóvenes y con menores niveles de CTCs en orina de forma preoperatoria. No obstante, a diferencia de nuestros resultados, intraoperatoriamente se comportan de forma parecida en cuanto a hipertensión intraoperatoria, pero con menor frecuencia y gravedad de los episodios

de hipotensión tras resección. Cuando analizan la serie globalmente identifican el tamaño como factor de riesgo independiente de IHD. En nuestro caso, los pacientes del Grupo Screening han presentado menos IHD y precisado menos tratamiento conjunto de VD y BB intraoperatorio por lo que el diagnóstico en contexto de despistaje de enfermedad familiar podría actuar como factor protector en ambos escenarios descritos. *Brunaud et al* (27) identifican la enfermedad familiar en su estudio multivariante como factor protector de IHD.

La tendencia de la administración de sevoflurano a asociarse con una mayor IHD creemos que se trata de un hallazgo espúreo, ya que teóricamente es el desflurano el que puede provocar mayor IHD, pues un aumento rápido de las concentraciones de éste puede condicionar una descarga adrenérgica. En nuestra serie, el catéter epidural no se asoció con IHD o necesidad de aminos tras la sección venosa, intra o postoperatoriamente.

En nuestro estudio no encontramos diferencias entre pacientes hipertensos y normotensos al diagnóstico en relación a la incidencia de IHD o necesidad de aminos. El grupo de *Lafont* (19) publicó en 2015 un artículo comparando el comportamiento hemodinámico de 34 Pheos, 24 de ellos hipertensos y 10 normotensos, concluyendo que los Pheos normotensos se comportan como los hipertensos en términos de IHD perioperatoria ($PAS \geq 200$ mmHg, incremento $PAS >$ al 30% de la PAS pre-inducción, $PAS \leq 90$ mmHg, $FC \geq 110$ lpm o ≤ 50 lpm, o indicación de vasopresores). En cambio *Shao et al* (101), en un estudio con 59 pacientes normotensos diagnosticados de Pheos incidentales, comparan 38 pacientes preparados con doxazosina con 21 pacientes sin α -bloqueo de forma no aleatorizada, concluyendo que el bloqueo alfa selectivo no solo no es beneficioso en el mantenimiento de la estabilidad HD de los Pheos normotensos sino que puede empeorar la hipotensión postresección con mayor necesidad de infusión de coloides y de drogas vasoactivas.

Una vez analizada la IHD (definida como hipertensión e hipotensión intraoperatoria o necesidad de aminos intra o postoperatoriamente), valoramos por separado las variables asociadas a HTA intraoperatoria (pacientes a los que se indican tanto tratamiento vasodilatador como betabloqueante intraoperatoriamente) o hipotensión p.o. (necesidad de aminos p.o.).

Quince pacientes precisaron tratamiento conjunto con vasodilatadores (VD) y betabloqueantes (BB) intraoperatoriamente. No hemos identificado variables preoperatorias relacionadas con la necesidad de tratamiento conjunto con VD y BB de forma intraoperatoria. Únicamente una tendencia a la significación en el Grupo ingreso en UCI (los tres pacientes precisaron VD + BB), en el Grupo Screening (únicamente dos pacientes precisaron tratamiento con ambos grupos de fármacos; se comporta como factor protector) y en la FC el día previo a la cirugía. El resultado del estudio multivariante muestra una relación con la variable dependiente del Grupo Screening (que actuaría como factor protector) y de la FC el día previo a la cirugía. No obstante los valores de FC el día previo de ambos grupos están dentro del rango de la normalidad (81 ± 15 vs 73 ± 8 , $P = 0,066$), por lo que en la práctica clínica no serviría como referencia. Además, la curva ROC de la FC del día previo a la intervención es no significativa. Al analizar las CTCs plasmáticas intraoperatorias objetivamos mayores niveles y mayores incrementos con respecto a niveles basales tanto de NA como de A, y aunque no hubo diferencias significativas en la incidencia de episodios hipertensivos graves, la PAS, PAD,

PAM y FC máximas fueron significativamente mayores, lo que implica que los pacientes con más secreción de CTCs precisaron más tratamiento intraoperatorio. Este hecho justifica un modelo en el que elegimos el grupo de pacientes que han precisado VD + BB de forma conjunta intraoperatoria como medida indirecta de lesiones más secretoras a pesar de que no hubiera diferencias en relación a los eventos hemodinámicos. El grupo de *Rao* (120) reporta que 24 pacientes (60%) de su serie de Pheo/PGs precisaron tratamiento vasodilatador intraoperatorio por PAS > 180 mmHg, lo que relacionan con el tamaño de la lesión resecada. En nuestro caso, en el análisis univariante no encontramos significación en relación al tamaño ni a las CTCs preoperatorias, pero si con los niveles de CTCs plasmáticas intraoperatorias alcanzados; dichos niveles de CTCs plasmáticas en nuestra serie presentan una buena correlación con el tamaño de la lesión y los niveles de CTCs en orina. No hemos analizado el uso exclusivamente de vasodilatadores, ya que en ocasiones se inicia la perfusión de CCA al inicio de la cirugía, incrementando dosis en caso de necesidad.

No obstante, *Kwon et al* (119) identifican la eliminación de adrenalina en orina de 24 horas y el tamaño en el análisis multivariante como factor de riesgo de crisis hipertensiva intraoperatoria (PAS > 180 mmHg). En el mismo sentido *Yang et al* (167) refieren que las lesiones productoras de elevadas concentraciones de adrenalina presentan mayor fluctuación de la PA de forma intraoperatoria, mientras que las productoras de NA y dopamina sufren más hipotensión p.o.

El grupo de *Parnaby* (96) refiere que sólo cinco (14%) pacientes de su serie presentaron una PAS > 200 mmHg, de los cuales cuatro tenían niveles elevados tanto de adrenalina como de noradrenalina al diagnóstico (plasmáticas o urinarias), sugiriendo que los pacientes que tienden a presentar mayores eventos hipertensivos son los que presentan una secreción mixta. En nuestro estudio los pacientes que precisaron VD + BB en el intraoperatorio presentaban niveles más altos de NA y A plasmáticas intraoperatoriamente y presentaron mayores valores de PAS, PAD, PAM y FC máximas. En nuestra serie la incidencia de PAS \geq 200 mmHg fue del 18%.

Once pacientes (33%) precisaron aminas p.o. en nuestra serie, datos concordantes con el 30% de los pacientes de la serie de *Rao et al* (120) publicada recientemente, aunque en este caso sin relación con el tamaño tumoral (5,2 vs 5,1 cm, $P = 0,2$) pero si con un menor número de picos hipertensivos intraoperatorios. En nuestro estudio la necesidad de aminas p.o. se ha relacionado con los niveles de NA en orina preoperatorios y el tamaño \geq 4 cm. Los niveles de A en orina preoperatorios son menores en los pacientes que precisaron aminas p.o. Ningún paciente preparado exclusivamente con CCA precisó aminas en el p.o. Hay diferencias significativas en los niveles de NA (medios y máximos) intraoperatorios y en el incremento máximo respecto a niveles basales de NA, por lo que las lesiones que secretan más NA intraoperatoriamente (que son las mayores de 4 cm y las que mayores niveles de NA en orina presentan al diagnóstico), presentan mayor probabilidad de precisar aminas en el p.o. Los pacientes que han precisado aminas en el p.o. han presentado en el intraoperatorio mayores niveles de PAS media (135 ± 19 vs 120 ± 17 , $P = 0,039$) y PAS max (179 ± 34 vs 156 ± 36), aunque las diferencias de estos últimos no alcanzan significación ($P = 0,093$). Al analizar la Curva ROC, para obtener una S del 100% ($E = 32\%$) el corte está en un valor de 1,3 veces el LSN. La especificidad del 100% ($S = 0\%$) se obtiene con valores de NA en orina de 21,6 veces

por encima del LSN. Ambos puntos de corte no tienen aplicación en la práctica clínica dado que 1,3 veces el LSN es un punto de corte demasiado bajo y la práctica totalidad de pacientes lo cumplirán, mientras que es excepcional el valor de 21,6 veces el LSN. Los pacientes con un valor de NA de 2,05 veces el LSN presentan 14 veces más de riesgo de precisar aminos en el p.o. que los que tengan valores por debajo del doble del LSN.

El grupo de *Namekawa* (26) publicó en 2016 uno de los pocos artículos centrado en la hipotensión postresección. Estudia 73 Pheos unilaterales y refieren que 34 (47%) precisan tratamiento vasopresor en perfusión para mantener una PAS > 90 mmHg al finalizar la cirugía. En el análisis multivariante identifica un tamaño de la lesión mayor de 6 cm, niveles de adrenalina en orina > de 200 µg/24h y de NA en orina > 600 µg/24h como factores independientes relacionados con la hipotensión p.o. que requiere soporte vasoactivo. Es más, el tamaño y la NA en orina se relacionaron con la duración del soporte con catecolaminas. La frecuencia de hipotensión intra y/o p.o. comunicada varía entre un 22% y un 67% (**Tabla 59**).

Tabla 59. Estudios con definiciones e incidencia de hipotensión arterial o necesidad de medicación vasopresora.

Autor, año (ref.)	n	Definición hipotensión i.o.	Hipotensión i.o. n (%)	Medicación vasopresora n (%)
<i>Gagner</i> , 1996 (61)	17	PAS < 80 mmHg	9 (53)	NR
<i>Sprung</i> , 2000 (31)	34	PAS < 90 mmHg	NR	10 (29)
<i>Kercher</i> , 2002 (60)	39	PAS < 90 mmHg	15 (39)	NR
<i>Tauzin Fin</i> , 2004 (35)	18	PAS < 80 mmHg	4 (22)	NR
<i>Toniato</i> , 2007 (59)	64	PAS < 90 mmHg	13 (20)	NR
<i>Kasahara</i> , 2009 (168)	41	PAS < 80 mmHg	24 (58)	NR
<i>Kramer</i> , 2009 (15)	27	PAM < 60 mmHg	8 (30)	11 (41)
<i>Agrawal</i> , 2014 (107)	27	PAS < 80 mmHg	18 (67)	22 (82) i.o. /18 (67) p.o.
<i>Rao</i> , 2016 (120)	40	PAM < 60 mmHg	NR	12 (30)
<i>Namekawa</i> , 2016 (26)	73	PAS < 90 mmHg	NR	34 (47)
Presente estudio	34	PAS < 90 mmHg ó PAM < 60 mmHg	16 (49) 9 (27)	11 (33)

i.o.: intraoperatoria; p.o.: postoperatoria; PAS: presión arterial sistólica; PAM: presión arterial media; NR: no referido

En una serie de 72 Pheos intervenidos por abordaje laparoscópico retroperitoneal (colocados en decúbito lateral) *de Fourmestraux et al* (169) comunican un 54% de incidencias hemodinámicas (PAS > 180 mmHg o PAS < 70 mmHg) y un 30% de casos que precisaron

tratamiento vasopresor en el p.o. En este caso, el único factor predictor de incidencia hemodinámica fue el nivel de NA plasmática preoperatoria.

Tabla 60. Estudios univariantes/multivariantes de factores de riesgo de HTA intraoperatoria o IHD.

Autor, año (ref.)	Univariante	Multivariante
<i>Kinney</i> , 2000 (8)	NA, A, MN y AVM en orina Tiempo anestésico Tamaño	MN en orina Tiempo anestésico
<i>Kramer</i> , 2009 (15)	NA y A en orina ^a AVM en orina ^a	-
<i>Bruynzeel</i> , 2010 (112)	NA plasmática Tamaño > 4cm PAM > 100 mmHg al diagnóstico y tras el alfabloqueo Caída postural PA >10 mmHg tras α -bloqueo.	-
<i>Scholten</i> , 2011 (111)	No especificado	Tamaño
<i>Kiernan</i> , 2014 (108)	Tamaño ^a Cirugía abierta ^a Bloqueo alfa selectivo ^a Tamaño ^b Cirugía abierta ^b	Tamaño ^a Cirugía abierta ^a Tamaño ^b
<i>Chang</i> , 2014 (106)	NA y NMN en orina	NA en orina
<i>Brunaud</i> , 2014 (27)	Enfermedad familiar ^c > 3 cm > 45 años	Enfermedad familiar ^c
<i>Livingstone</i> , 2015(170)	Dosis preoperatoria de FNX Uso i.o. de vasopresina PAS preoperatoria	Dosis bajas de FNX preop. Uso i.o. de vasopresina Sulfato de magnesio ^c
<i>Kwon</i> , 2016 (119)	PAS al diagnóstico ^a A, NA, AVM y MN en orina ^a Tamaño ^a	Adrenalina en orina ^a Tamaño ^a
<i>Gajoux</i> , 2016 (21)	HTA sintomática preoperatoria NMN y MN urinarias x 10 Tamaño > 7 cm	HTA sintomática preop. NMN y MN urinarias x 10
<i>Rao</i> , 2016 (120)	Tamaño ^d Menor número de picos HTA i.o. ^e	-

^a Hipertensión intraoperatoria. ^b requerimientos vasopresores. ^c factor protector. ^d Requerimiento de tratamiento vasodilatador intraoperatorio. ^e requerimiento de aminas en p.o.

Para interpretar la **Tabla 60** es preciso detallar los objetivos de estudio y/o definiciones de IHD de cada uno de los autores:

Kinney: Factores predictores de eventos perioperatorios adversos (PAS > 180) y complicaciones postoperatorias.

Bruynzeel: PAS 160 mm Hg y PAM < 60 mmHg.

Scholten: PAS > 200 mmHg y/o PAM < 60 mmHg.

Kiernan: HTA (PAS > 200 mmHg o aumento de 30% de PAS sobre basal) o necesidad de vasopresores.

Chang: PAS > 160 mmHg e hipotensión (PAS < 90 mmHg o PAM < 60 mmHg) durante más de 10 minutos de forma intraoperatoria o en las primeras 12 horas del postoperatorio.

Brunaud (IHD): PAS > 160 mmHg y PAM < 60 mmHg.

Livingstone: Define IHD intraoperatoria > 10 episodios hiper/hipotensivos donde el anestesta tiene que actuar con fármacos vasoactivos.

Kwon: PAS > 180 (estudia únicamente factores de riesgo de hipertensión intraoperatoria).

Gajoux: Eventos hemodinámicos asociados a mayor morbilidad p.o. lo que en su estudio se define por necesidad de dosis acumulada de NA > 5 mg.

Rao: Necesidad de soporte vasoactivo en el p.o. para mantener PAS \geq 90 mmHg.

El estudio con análisis multivariante del grupo de *Chang* objetiva que la NA en orina (más de dos veces el límite superior de la normalidad) es factor de riesgo independiente de IHD (106), mientras que Scholten et al (111) identifican el tamaño de la lesión como factor de riesgo independiente de IHD. *Kinney et al*, en el año 2000, relaciona eventos adversos perioperatorios, principalmente la HTA intraoperatoria, con el tamaño, el tiempo prolongado de anestesia y las metanefrinas en orina como principales determinantes en el análisis multivariante (8).

En relación al uso exclusivo de CCA en la PFP de seis pacientes de nuestra serie, debemos señalar que:

- Ninguno presentó IHD (**Tabla 29**).
- No se encontraron diferencias significativas con respecto a los pacientes alfabloqueados en relación con la indicación de tratamiento vasodilatador y betabloqueante de forma conjunta durante la cirugía (**Tabla 39**).
- Ningún paciente precisó aminas en el p.o. frente al 41% de los preparados con alfabloqueantes (**Tabla 42**).

Es cierto que en nuestro centro los pacientes preparados con CCA fueron seleccionados, lo que introduce un sesgo al tratarse de un subgrupo de pacientes más benevolentes [pacientes sin hipertensión, con lesiones de pequeño tamaño (1-3 cm), diagnosticados cinco de ellos mediante despistaje de enfermedad familiar y uno de forma

incidental en paciente asintomático, por lo que podría tratarse de lesiones menos secretoras] por lo que este buen comportamiento hemodinámico debe interpretarse con cautela. No obstante existen datos en la literatura que apoyan esta preparación prequirúrgica. El grupo de *Brunaud* (27) ha comunicado que no existen diferencias en relación con la incidencia de IHD en lesiones menores de 3 cm cuando se compara la preparación con FNX vs nicardipino, hallazgo confirmado por el grupo de *Siddiqi* (132), mientras que en lesiones ≥ 3 cm, los pacientes alfabloqueados presentaban más hipotensión p.o. y los tratados con CCA más hipertensión intraoperatoria.

Lebuffe et al (118) en un estudio en 105 Pheo/PGs preparados con nicardipino, refieren una incidencia de PAS > 160 , > 180 , > 200 , > 220 y < 80 mmHg de 62%, 45%, 26%, 13% y 12% respectivamente. Esta incidencia de eventos hipertensivos es parecida a la observada por nuestro grupo (64% PAS ≥ 160 mmHg, 30% PAS ≥ 180 mmHg y 18% PAS > 200 mmHg) aunque refiere menos eventos hipotensivos que nosotros (49% de PAS ≤ 90 mmHg y 27% de PAM ≤ 60 mmHg). Este dato puede estar relacionado bien con una definición más restrictiva de hipotensión arterial (PAS < 80 mmHg) bien con el tipo de PFP. La teórica ventaja de los CCA frente a los alfabloqueantes (sobre todo frente a los no selectivos como la FNX) es la menor incidencia de hipotensión p.o., así como la menor necesidad de soporte vasopresor p.o. (27). *Lebuffe et al* (118) no identifican factores de riesgo de eventos hemodinámicos intraoperatorios ni de complicaciones p.o., lo que está en la línea de nuestros resultados.

6.2. Variables relacionadas con morbilidad p.o.

Desde que *César Roux* y *Charles Mayo* realizaran las primeras resecciones de Pheos en 1926 y 1927 (171) la morbimortalidad ha mejorado significativamente. En las primeras series en torno a 1940 se comunicaba una mortalidad en tono al 50% de los casos. Se trataba de una época en la que los pacientes se intervenían sin saber donde se localizaba la lesión, lo que implicaba exploraciones exhaustivas de la cavidad abdominal, con alta incidencia de lesiones esplénicas. Además, los pacientes no se preparaban farmacológicamente y no existía la monitorización arterial invasiva. Debido a un mayor conocimiento de la fisiopatología de las lesiones secretoras de CTCs, la PFP prácticamente sistemática, evolución de los fármacos intraoperatorios, monitorización continua de PA i.o., cuidados perioperatorios..., la mortalidad actualmente es muy baja (0-3%), con una morbilidad que oscila entre un 5-22% (138).

La morbilidad p.o. de nuestra serie de Pheo/PGs ha sido alta (59%). Incluso después de desglosar las complicaciones específicas (necesidad de aminos p.o. e hipoglucemia), un 35% de los pacientes presentaron complicaciones p.o. No obstante, aún siendo más frecuentes que las referidas en la bibliografía, coincidimos en que la mayoría son leves (2 grado I y 9 grado II de C-D) (138). Únicamente un paciente presentó una complicación grado IIIb (neumonía que precisó fibrobroncoscopia).

Hay autores que no recogen ni la hipoglucemia p.o. ni la hipotensión con necesidad de drogas vasopresoras p.o. como complicaciones, ya que ambas son parte de la respuesta fisiológica tras la resección de lesiones productoras de CTCs (120). En nuestro estudio, debido a que no son incidencias que acontezcan en el 100% de los pacientes, fueron incluidas como complicaciones específicas desglosadas de Pheo/PG y analizadas de forma separada a las

complicaciones generales. La necesidad de aminos p.o. ha sido comentada previamente en el apartado 6.1.

El grupo de *Brunaud* (110) concluye que los factores que impactan de forma independiente en la morbilidad general y en la morbilidad cardiovascular son los antecedentes de enfermedad coronaria y la IHD intraoperatoria (definida como una PAS ≥ 200 y PAM < 60 mmHg en el mismo procedimiento). El sexo femenino también fue un factor predictor independiente de morbilidad cardiovascular. Ni la normalización de la PA preoperatoria, ni el tipo de PFP tuvieron ningún impacto en la morbilidad postoperatoria. En nuestro caso el sexo y los eventos vasculares preoperatorios no influyeron en la morbilidad p.o. general, pero si el peor control de la tensión arterial el día previo a la intervención. No hemos objetivado diferencias en los niveles de catecolaminas plasmáticas intraoperatorias, pero si mayores valores de PAS, PAD y PAM media intraoperatoria en los pacientes que presentaron complicaciones p.o.

En una publicación de 2001, *Plouin et al* (28) (165 cirugías entre 1975 y 1997) comunican un 23% de morbilidad. La mayoría de los abordajes fueron abiertos ($n = 162$). Las complicaciones se relacionaron de forma independiente con la PAS preoperatoria, excreción de metanefrinas en orina y con las reintervenciones. Ante estos hallazgos, sugieren que la PA se debe normalizar siempre que sea posible de forma preoperatoria con objeto de reducir las complicaciones postoperatorias.

En nuestro caso, en línea con lo comunicado por *Rao et al* (65), el tamaño de la lesión no ha condicionado una mayor o menor incidencia de complicaciones p.o., por lo que podemos afirmar que la laparoscopia es una cirugía segura para el Pheo independientemente del tamaño tumoral.

La hipoglucemia p.o., que ha sido descrita ampliamente en la bibliografía en forma de casos clínicos y en algún estudio retrospectivo (144), se presentó en seis (18%) pacientes de nuestra serie (uno de ellos un paraganglioma), porcentaje discretamente mayor que lo reportado en la bibliografía (4-15%) (28,144,147). En nuestro caso, la definición de hipoglucemia incluyó glucemias capilares < 75 mg/dl tratadas con sueros glucosados hipertónicos. Sólo dos pacientes (6%) presentaron glucemias capilares < 55 mg/dl. El riesgo específico de la hipoglucemia en el p.o. inmediato es que los síntomas adrenérgicos que clásicamente se asocian (palpitaciones, temblor, sudoración...) pueden estar enmascarados por el efecto residual de la anestesia general y/o el tratamiento betabloqueante recibido, bien de forma preoperatoria (PFP) o intraoperatoriamente. A pesar de ser habitual y fácilmente corregible, en caso de pasar desapercibida puede presentar graves consecuencias neurológicas.

En el estudio publicado por *Chen et al* en 2014 (144) sobre 213 pacientes con un 4,2% de hipoglucemia p.o. (definida como glucemia venosa < 55 mg/dl), aquellos pacientes que presentaban hipoglucemia p.o. frente a los que no, tenían mayores concentraciones de metanefrina y adrenalina en orina de 24 horas ($P = 0,05$ y $P = 0,06$ respectivamente), presentaban lesiones de mayor tamaño (7,6 vs 4,6 cm; $P < 0,01$) y tiempos quirúrgicos más prolongados (270 vs 142 min; $P = 0,02$) en el análisis multivariante. En la comparación entre ambos grupos no se objetivaron diferencias significativas en relación con los antecedentes de

DM, niveles glucémicos preoperatorios ni tipo de PFP. En el análisis multivariante fueron significativos los niveles preoperatorios urinarios de adrenalina ($P = 0,03$) y el mayor tiempo quirúrgico ($P < 0,01$). *Plouin et al* en 2001 (28) reportan 25 casos (15%) de hipoglucemia postoperatoria que precisaron tratamiento con sueros glucosados hipertónicos. No comunican diferencias en cuanto a la presencia de AMHC preoperatoria (32 vs 33%) o concentración preoperatoria de catecolaminas plasmáticas entre los pacientes que presentaron hipoglucemia p.o. y los que no. No existen otros estudios al respecto salvo el del grupo de *Akiba* publicado en 1990 (147) donde proponen la mayor excreción urinaria de adrenalina preoperatoria y la presencia de AMHC (DM o intolerancia a la glucosa) como posibles factores de riesgo de hipoglucemia (definida como niveles plasmáticos < 50 mg/dl).

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas al analizar el antecedente de AMHC, el tamaño de la lesión ni los niveles preoperatorios de NA y A urinarios o plasmáticos, ni la duración de la intervención quirúrgica. Los niveles de NA plasmática media fueron significativamente menores en los pacientes que presentaron hipoglucemia. No objetivamos diferencias en relación a los niveles de NA y A plasmáticos el día previo o valores máximos de CTCs intraoperatorias. Cabe destacar que aunque sin alcanzar la significación, los pacientes que presentaron hipoglucemia tenían siempre mayores concentraciones de A (urinarias al diagnóstico, plasmáticas basales, y plasmáticas intraoperatorias) y menores de NA que los que no presentaron hipoglucemia, en línea con lo publicado por los grupos de *Chen* (144) y *Akiba* (147).

También hemos objetivado más hipoglucemia en las suprarrenalectomías unilaterales derechas y una tendencia a la significación en los pacientes con catéter epidural. Posiblemente sean hallazgos espúreos sin base fisiopatológica.

La estancia media de los Pheo/PGs ha sido dos días más larga que la de los controles. En nuestro caso la estancia media no se ve condicionada de forma significativa por las complicaciones, y sí por la colocación de drenajes en las suprarrenalectomías. Vista la tendencia en nuestro centro a la no colocación de drenajes así como a la instauración en los últimos años de programas ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) que han optimizado el manejo perioperatorio de los pacientes, esperamos reducir significativamente nuestra estancia media.

Finalmente, en nuestra serie no se ha objetivado morbilidad cardiovascular en el p.o. (a pesar de la descarga de CTCs objetivada e IHD descrita, así como la necesidad fármacos VD, BB y AA en el intraoperatorio y de aminos en el posoperatorio) en forma de crisis hipertensiva o baches hipotensivos (IAM, ACV...), ni mortalidad intraoperatoria ni p.o. hasta 30 días de seguimiento, en consonancia con lo publicado en estudios actuales donde los trabajos que refieren morbilidad vascular (58,110) o casos de mortalidad (15,28,118,132) son excepcionales.

7. Puntos fuertes y limitaciones del estudio

7.1. Puntos fuertes

- Pheo/PGs intervenidos de forma consecutiva, no seleccionados.
- Todos los pacientes tenían al diagnóstico determinación de A y NA en orina de 24 horas.
- Recogida prospectiva de variables hemodinámicas y de muestras para determinación de catecolaminas plasmáticas.
- Homogeneidad en el tratamiento quirúrgico y anestésico: dos cirujanos laparoscópicos y el mismo grupo de anestesistas.
- Determinación de catecolaminas plasmáticas perioperatorias en pacientes Pheo/PGs y controles en la era laparoscópica.

7.2. Limitaciones del estudio

- Tamaño muestral limitado y baja incidencia de eventos hemodinámicos, lo que disminuye la potencia del estudio para identificar efectos de pequeña magnitud y dificulta la inclusión de covariables en el estudio multivariante. Esto implica también que pequeñas variaciones en los datos podrían cambiar la significación o dirección de los hallazgos reportados.
- Un periodo de estudio largo (1998-2016), en el que son inevitables pequeños cambios de manejo perioperatorios en relación a la IHD, así como la evolución en el uso de los fármacos para control hemodinámico, que pueden influir en la incidencia y probabilidad de IHD.
- La vascularización lesional, que con cierta frecuencia se acompaña de venas accesorias de drenaje, puede alterar el resultado analítico.
- Ausencia de aleatorización en el tipo de preparación farmacológica preoperatoria (alfabloqueo vs CCA).
- Ni los pacientes, ni los endocrinólogos/anestesistas/cirujanos son “ciegos” al tratamiento recibido de forma preoperatoria e intraoperatoria.
- Al no usar monoterapia preoperatoria no se valora únicamente el efecto de FNX o de calcioantagonistas, sino el efecto de otros fármacos antihipertensivos asociados.
- Dos estrategias en quirófano en relación al control hemodinámico: perfusión de inicio que se aumenta si es necesario vs sólo medicación si precisa.

VI. CONCLUSIONES

Conclusiones

1. Los cambios hemodinámicos perioperatorios en los pacientes intervenidos de feocromocitoma/paraganglioma se correlacionan con los incrementos de los niveles plasmáticos de catecolaminas, principalmente durante la manipulación periglandular.
2. En los pacientes intervenidos de feocromocitoma por vía laparoscópica, la liberación de catecolaminas se relaciona con la manipulación periglandular y el neumoperitoneo.
3. Existe correlación entre el tamaño de la lesión, las concentraciones de catecolaminas en orina al diagnóstico y las concentraciones plasmáticas de las mismas perioperatorias.
4. El mayor tamaño de la lesión y los mayores niveles preoperatorios de noradrenalina en orina de 24 horas se asocian a inestabilidad hemodinámica perioperatoria.
5. Los pacientes que secretan más noradrenalina intraoperatoriamente presentan más riesgo de inestabilidad hemodinámica y precisan con mayor frecuencia aminas en el postoperatorio.
6. El diagnóstico en un contexto de despistaje de enfermedad familiar parece actuar como factor protector de descarga de catecolaminas y de inestabilidad hemodinámica. El diagnóstico previo de hipertensión arterial no es un factor de riesgo de inestabilidad hemodinámica.
7. Tras la sección de la vena suprarrenal se siguen secretando catecolaminas.
8. La edad avanzada, la hipertensión arterial preoperatoria y el peor control de la presión arterial el día previo a la cirugía son factores de riesgo de morbilidad postoperatoria. Los pacientes con unas concentraciones menores de noradrenalina plasmática durante la cirugía tienen más riesgo de hipoglucemia en el postoperatorio inmediato.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. Bibliografia

1. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Clinical review: Prevalence and incidence of endocrine and metabolic disorders in the United States: a comprehensive review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1853–78.
2. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M PK, Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet.* 2005;366:665–75.
3. van der Horst-Schrivers AN, Kerstens MN, Wolffenbuttel BH. Preoperative pharmacological management of pheochromocytoma. *Neth J Med.* 2006;64:290–5.
4. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M, et al. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:355–61.
5. Mannelli M, Ianni L, Cilotti A, Conti A. Pheochromocytoma in Italy: A multicentric retrospective study. *Eur J Endocrinol.* 1999;141:619–24.
6. Opatowsky AR, Moko LE, Ginns J, Rosenbaum, M. Greutmann M, Aboulhosn J, Hageman A, et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma in Cyanotic Congenital Heart Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1325–34.
7. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and Paraganglioma: Diagnosis, Genetics, Management, and Treatment. *Curr Probl Cancer.* 2014;38:7–41.
8. Kinney MA, Warner ME, vanHeerden JA, Horlocker TT, Young WF, Schroeder DR, et al. Perianesthetic risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Anesth Analg.* 2000;91:1118–23.
9. Soltani A, Pourian M, Mostafazadeh DB. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms. *J Diabetes Metab Disord.* 2016;15:1–12.
10. Guerrero MA, Schreinemakers JMJ, Vriens MR, Suh I, Hwang J, Shen WT, et al. Clinical Spectrum of Pheochromocytoma. *J Am Coll Surg.* 2009;209:727–32.
11. Ahmed I. Recognition and management of pheochromocytoma. *Anaesth Intensive Care Med.* 2014;15:465–9.
12. McNeil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Hilton JM. Pheochromocytomas discovered during coronal autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z J Med.* 2000;30:648–52.
13. Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg.* 2000;179:212–5.
14. Amar L, Servais A, Gimenez-Roqueplo AP, Zinzindohoue F, Chatellier G, Plouin PF. Year of diagnosis, features at presentation, and risk of recurrence in patients with pheochromocytoma or secreting paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2110–6.
15. Kramer CK, Leitão CB, Azevedo MJ, Canani LH, Maia AL, Czepielewski M, et al. Degree of catecholamine hypersecretion is the most important determinant of intra-operative hemodynamic outcomes in pheochromocytoma. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:234–7.

VII. Bibliografía

16. Motta-Ramirez GA, Remer EM, Herts BR, Gill IS, Hamrahian AH. Comparison of CT Findings in Discovered Pheochromocytomas. *Am J Roentgenol*. 2005;185:684–8.
17. Noshiro T, Shimizu K, Watanabe T, Akama H, Shibukawa S, Miura W, et al. Changes in clinical features and long-term prognosis in patients with pheochromocytoma. *Am J Hypertens*. 2000;13:35–43.
18. Shen WT, Grogan R, Vriens M, Clark OH, Duh Q-Y. One hundred two patients with pheochromocytoma treated at a single institution since the introduction of laparoscopic adrenalectomy. *Arch Surg*. 2010;145:893–7.
19. Lafont M, Fagour C, Haissaguerre M, Darancette G, Wagner T, Corcuff JB, et al. Preoperative hemodynamic instability in normotensive patients with incidentally discovered pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:417–21.
20. Cheah WK, Clark OH, Horn JK, Siperstein AE, Duh QY. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J Surg*. 2002;26:1048–51.
21. Gaujoux S, Bonnet S, Lentschener C, Thillois JM, Duboc D, Bertherat J, et al. Preoperative risk factors of hemodynamic instability during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surg Endosc*. 2016;30:2984–93.
22. Haissaguerre M, Courel M, Caron P, Denost S, Dubessy C, Gosse P, et al. Normotensive incidentally discovered pheochromocytomas display specific biochemical, cellular , and molecular characteristics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:4346–54.
23. Goldstein RE, O'Neill J a, Holcomb GW, Morgan WM, Neblett WW, Oates J a, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg*. 1999;229:755–66.
24. Gagner M, Lacroix A, Bolté E. Laparoscopic adrenalectomy in Cushing's syndrome and pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 1992;327:1033.
25. Joris JL, Hamoir EE, Hartstein GM, Meurisse MR, Hubert BM, Charlier CJ, et al. Hemodynamic changes and catecholamine release during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Anesth Analg*. 1999;88:16–21.
26. Namekawa T, Utsumi T, Kawamura K. Clinical predictors of prolonged postresection hypotension after laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surgery*. 2016;159:763–70.
27. Brunaud L, Boutami M, Nguyen-Thi P-L, Finnerty B, Germain A, Weryha G, et al. Both preoperative alpha and calcium channel blockade impact intraoperative hemodynamic stability similarly in the management of pheochromocytoma. *Surgery*. 2014;156:1410–8.
28. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boubilil G, Chatellier G. Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: Analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1480–6.
29. Kazaryan AM, Kuznetsov NS, Shulutko AM, Beltsevich DG, Edwin B. Evaluation of endoscopic and traditional open approaches to pheochromocytoma. *Surg Endosc*. 2004;18:937–41.

VII. Bibliografía

30. Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, Jacquet NJ, Lamy ML. Hemodynamic Changes During Laparoscopic Cholecystectomy. *Anesth Analg*. 1993;76:1067–71.
31. Sprung J, O'Hara JF, Gill IS, Abdelmalak B, Sarnaik A, Bravo EL. Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma. *Urology*. 2000;55:339–43.
32. Meurisse M, Joris J, Hamoir E, Hubert B, Charlier C. Laparoscopic removal of pheochromocytoma Why? When? and Who? (Reflections on one case report). *Surg Endosc*. 1995;9:431–6.
33. Rocha MF, Tauzin-Fin P, Vasconcelos PL, Ballanger P. Assessment of serum catecholamine concentrations in patients with pheochromocytoma undergoing videolaparoscopic adrenalectomy. *Int Braz J Urol*. 2005;31:299–307.
34. de La Chapelle A, Deghmani M, Dureuil B. Peritoneal insufflation can be a critical moment in the laparoscopic surgery of pheochromocytoma. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1998;17:1184–5.
35. Tauzin-Fin P, Sesay M, Gosse P, Ballanger P. Effects of perioperative alpha1 block on haemodynamic control during laparoscopic surgery for phaeochromocytoma. *Br J Anaesth*. 2004;92:512–7.
36. Fernández-Cruz L, Taurá P, Sáenz A, Benarroch G, Sabater L. Laparoscopic Approach to Pheochromocytoma : Hemodynamic Changes and Catecholamine Secretion. *World J Surg*. 1996;20:762–8.
37. Rose CE, Althaus JA, Kaiser DL, Miller ED, Carey RM. Acute hypoxemia and hypercapnia: increase in plasma catecholamines in conscious dogs. *Am J Physiol*. 1983;245:924–9.
38. Fitzgerald SD, Andrus CH, Baudendistel LJ, Dahms TE, Kaminski DL. Hypercarbia during carbon dioxide pneumoperitoneum. *Am J Surg*. 1992;163:186–90.
39. Leighton TA, Liu SY, Bongard FS. Comparative cardiopulmonary effects of carbon dioxide versus helium pneumoperitoneum. *Surgery*. 1993;113:527–31.
40. McMahon AJ, Baxter JN, Murray W, Imrie CW, Kenny G, O'Dwyer PJ. Helium pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy: Ventilatory and blood gas changes. *Br J Surg*. 1994;81:1033–6.
41. Fernandez-Cruz L, Saenz A, Taura P, Benarroch G, Nies C, Astudillo E. Pheochromocytoma: laparoscopic approach with CO2 and helium pneumoperitoneum. *Endosc Surg Allied Technol*. 1994;2:300–4.
42. Cheng Y, Lu J, Xiong X, Wu S, Lin Y, Wu T, et al. Gases for establishing pneumoperitoneum during laparoscopic abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD009569.
43. Gumbs AA, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:483–99.
44. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Koch JA, Neumann HPH, Petersenn S, et al. Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: Results of 161 tumors in 126 patients. *World J Surg*. 2006;30:899–908.

45. Wu G, Zhang B, Yu C, Gao L, Gao Y, Huang Y, et al. Effect of early adrenal vein ligation on blood pressure and catecholeamine fluctuation during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Urology*. 2013;82:606–11.
46. Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, Thakur A, Cherenko M, Henry JF. Safety of laparoscopic adrenalectomy in patients with large pheochromocytomas: A single institution review. *World J Surg*. 2008;32:840–4.
47. van der Zee PA, de Boer A. Pheochromocytoma: A review on preoperative treatment with phenoxybenzamine or doxazosin. *Neth J Med*. 2014;72:190–201.
48. Naya Y, Ichikawa T, Suzuki H, Komiya A, Nagata M, Ueda T, et al. Efficacy and safety of laparoscopic surgery for pheochromocytoma. *Int J Urol*. 2005;12:128–33.
49. Kalady MF, McKinlay R, Olson JA, Pinheiro J, Lagoo S, Park A, et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: A comparison to aldosteronoma and incidentaloma. *Surg Endosc*. 2004;18:621–5.
50. Conzo G, Musella M, Corcione F, De Palma M, Ferraro F, Palazzo A, et al. Laparoscopic adrenalectomy, a safe procedure for pheochromocytoma. A retrospective review of clinical series. *Int J Surg*. 2013;11:152–6.
51. Nau P, Demyttenaere S, Muscarella P, Narula V, Hazey JW, Ellison EC, et al. Pheochromocytoma does not increase risk in laparoscopic adrenalectomy. *Surg Endosc*. 2010;24:2760–4.
52. Humphrey R, Gray D, Pautler S, Davies W. Laparoscopic compared with open adrenalectomy for resection of pheochromocytoma: A review of 47 cases. *Can J Surg*. 2008;51:276–80.
53. Brunt LM, Lairmore TC, Doherty GM, Quasebarth M a, DeBenedetti M, Moley JF. Adrenalectomy for familial pheochromocytoma in the laparoscopic era. *Ann Surg*. 2002;235:713–21.
54. Li QY, Li F. Laparoscopic adrenalectomy in pheochromocytoma: retroperitoneal approach versus transperitoneal approach. *J Endourol*. 2010;24:1441–5.
55. Tiberio GAM, Baiocchi GL, Arru L, Agabiti Rosei C, De Ponti S, Matheis A, et al. Prospective randomized comparison of laparoscopic versus open adrenalectomy for sporadic pheochromocytoma. *Surg Endosc*. 2008;22:1435–9.
56. Edwin B, Kazaryan AM, Mala T, Pfeffer PF, Tønnessen TI, Fosse E. Laparoscopic and open surgery for pheochromocytoma. *BMC Surg*. 2001;1:2.
57. Rocha MF, Faramarzi-Roques R, Tauzin-Fin P, Vallee V, Leitao De Vasconcelos PR, Ballanger P. Laparoscopic Surgery for Pheochromocytoma. *Eur Urol*. 2004;45:226–32.
58. Vassiliou MC, Laycock WS. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: Take the vein last? *Surg Endosc*. 2009;23:965–8.
59. Toniato A, Boschini M, Opocher G, Guolo A. Is the laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma the best treatment ? *Surgery*. 2007;141:723–7.
60. Kercher KW, Park A, Matthews BD, Rolband G, Sing RF, Heniford BT. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surg Endosc*. 2002;16:100–2.

61. Gagner M, Breton G, Pharand D, Pomp A. Is laparoscopic adrenalectomy indicated for pheochromocytomas? *Surgery*. 1996;120:1076–80.
62. Kercher KW, Novitsky YW, Park A, Matthews BD, Litwin DEM, Heniford BT. Laparoscopic curative resection of pheochromocytomas. *Ann Surg*. 2005;241:919-926-928.
63. Toniato A, Boschin I, Bernante P, Opocher G, Guolo AM, Pelizzo MR, et al. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: Is it really more difficult? *Surg Endosc*. 2007;21:1323–6.
64. Hazzan D, Shiloni E, Golijanin D, Jurim O, Gross D, Reissman P. Laparoscopic vs open adrenalectomy for benign adrenal neoplasm: A comparative study. *Surg Endosc*. 2001;15:1356–8.
65. Rao N, Ramachandran R, Tandon N, Singh P, Kumar R. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma-does size matter? A single surgeon comparative study. *Transl Androl Urol*. 2016;5:780–3.
66. Randle R, Balentine C, Pitt S, Schneider D, Sippel R. Selective versus Non-Selective Alpha-Blockade prior to Laparoscopic Adrenalectomy for Pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24:244–50.
67. Kinney MAO, Narr BJ, Warner MA. Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16:359–69.
68. Inabnet WB, Pitre J, Bernard D, Chapuis Y. Comparison of the hemodynamic parameters of open and laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *World J Surg*. 2000;24:574–8.
69. Goers TA, Abdo M, Moley JF, Matthews BD, Quasebarth M, Brunt LM. Outcomes of resection of extra-adrenal pheochromocytomas/paragangliomas in the laparoscopic era: A comparison with adrenal pheochromocytoma. *Surg Endosc*. 2013;27:428–33.
70. Fernández-Cruz L, Sáenz A, Benarroch G, Sabater L, Taura P. Surgical Endoscopy Does hormonal function of the tumor influence the outcome of laparoscopic adrenalectomy ? *Surg Endosc*. 1996;10:1088–91.
71. Dimas S, Roukounakis N, Kafetzis I, Bethanis S, Anthi S, Michas S, et al. Feasibility of laparoscopic adrenalectomy for large pheochromocytomas. *JSLs*. 2007;11:30–3.
72. Wilhelm SM, Prinz RA, Barbu AM, Onders RP, Solorzano CC. Analysis of large versus small pheochromocytomas: Operative approaches and patient outcomes. *Surgery*. 2006;140:553–60.
73. Shen WT, Sturgeon C, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Should pheochromocytoma size influence surgical approach? A comparison of 90 malignant and 60 benign pheochromocytomas. *Surgery*. 2004;136:1129–37.
74. Weismann D, Fassnacht M, Weinberger F, Hamelmann W, Diehl S, Lorenz K, et al. Intraoperative haemodynamic stability in patients with phaeochromocytoma - Minimally invasive vs conventional open surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:352–8.
75. Shen WT, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Reasons for conversion from laparoscopic to open or hand-assisted adrenalectomy: Review of 261 laparoscopic adrenalectomies from 1993 to 2003. *World J Surg*. 2004;28:1176–9.

76. Li ML, Fitzgerald PA, Price DC, Norton JA. Iatrogenic pheochromocytomatosis: A previously unreported result of laparoscopic adrenalectomy. *Surgery*. 2001;130:1072–7.
77. Lombardi CPP, Raffaelli M, De Crea C, Traini E, D’Amore AMM, Bellantone R. Pheochromocytoma: role of preoperative diagnosis in the assessment of malignancy risk and in the choice of surgical approach. *Suppl Tumori*. 2005;4:S211.
78. Perry KA, El Youssef R, Pham TH, Sheppard BC. Laparoscopic adrenalectomy for large unilateral pheochromocytoma: Experience in a large academic medical center. *Surg Endosc*. 2010;24:1462–7.
79. Carter YM, Mazeh H, Sippel RS, Chen H. Safety and feasibility of laparoscopic resection for large (≥6 CM) pheochromocytomas without suspected malignancy. *Endocr Pract*. 2012;18:720–6.
80. Virseda Rodríguez JA, Martínez Ruiz J, Carrión López P, Martínez Sanchiz C, Donate Moreno MJ, Pastor Navarro H HLA. Pheochromocytoma: more than a decade of experience. Review of the literature. *Actas Urol Esp*. 2010;34:888–92.
81. Thomson BNJ, Moulton CA, Davies M, Banting SW. Laparoscopic adrenalectomy for phaeochromocytoma: With caution. *ANZ J Surg*. 2004;74:429–33.
82. Kim AW, Quiros RM, Maxhimer JB, El-Ganzouri AR, Prinz RA. Outcome of laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytomas vs aldosteronomas. *Arch Surg*. 2004;139:526–31.
83. Rafat C, Zinzindohoue F, Hernigou A, Hignette C, Favier J, Tenenbaum F, et al. Peritoneal implantation of pheochromocytoma following tumor capsule rupture during surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:E2681–5.
84. Gill IS. The case for laparoscopic adrenalectomy. *J Urol*. 2001;166:429–36.
85. Scholten A, Cisco RM, Vriens MR, Shen WT, Duh Q-Y. Variant adrenal venous anatomy in 546 laparoscopic adrenalectomies. *JAMA Surg*. 2013;148:378–83.
86. Parnaby CN, Galbraith N, O’Dwyer PJ. Experience in identifying the venous drainage of the adrenal gland during laparoscopic adrenalectomy. *Clin Anat*. 2008;21:660–5.
87. Cesmebasi A, Du Plessis M, Iannatuono M, Shah S, Tubbs RS, Loukas M. A review of the anatomy and clinical significance of adrenal veins. *Clin Anat*. 2014;27:1253–63.
88. Alesina PF, Hinrichs J, Meier B, Schmid KW, Neumann HPH, Walz MK. Minimally invasive cortical-sparing surgery for bilateral pheochromocytomas. *Langenbeck’s Arch Surg*. 2012;397:233–8.
89. Young H. Technique for simultaneous exposure and operation on the adrenals. *Surg Gynaecol Obs*. 1936;63:179–88.
90. Sood J, Jayaraman L, Kumra VP, Chowbey PK. Laparoscopic approach to pheochromocytoma: Is a lower intraabdominal pressure helpful? *Anesth Analg*. 2006;102:637–41.

VII. Bibliografía

91. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915–42.
92. Kvale W, Roth G, Manger W, Priestley J. Pheochromocytoma. *Circulation.* 1956;14:622–30.
93. Pacak K. Approach to the patient: Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4069–79.
94. Roizen MF, Schreider BD, Hassan SZ. Anesthesia for patients with pheochromocytoma. *Anesth Clin North Am.* 1987;5:269–75.
95. Zhu Y, He HC, Su TW, Wu YX, Wang WQ, Zhao JP, et al. Selective α 1-adrenoceptor antagonist (controlled release tablets) in preoperative management of pheochromocytoma. *Endocrine.* 2010;38:254–9.
96. Parnaby CN, Serpell MG, Connell JM, O'Dwyer PJ. Perioperative haemodynamic changes in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for phaeochromocytomas and other adrenal tumours. *Surg R Coll Surg Edinburgh Irel.* 2010;8:9–14.
97. Hull CJ. Phaeochromocytoma. *Br J Anaesth.* 1986;58:1453–68.
98. Alderazi Y, Yeh MW, Robinson BG, Benn DE, Sywak MS, Learoyd DL, et al. Phaeochromocytoma: Current concepts. *Med J Aust.* 2005;183:201–4.
99. Agarwal A, Gupta S, Mishra AK, Singh N, Mishra SK. Normotensive pheochromocytoma: Institutional experience. *World J Surg.* 2005;29:1185–8.
100. Lentschener C, Gaujoux S, Tesnière A, Dousset B. Point of controversy. Perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal: Time for a reappraisal. *Eur J Endocrinol.* 2011;3:27–9.
101. Shao Y, Chen R, Shen Z, Teng Y, Huang P, Rui W, et al. Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary? *J Hypertens.* 2011;29:2429–32.
102. Vanderveen KA, Thompson SM, Callstrom MR, Young WF, Grant CS, Farley DR, et al. Biopsy of pheochromocytomas and paragangliomas: potential for disaster. *Surgery.* 2009;146:1158–66.
103. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd R V, Pacak K. The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors: Pheochromocytoma, Paraganglioma & Medullary Thyroid Cancer. *Pancreas.* 2010;39:775–83.
104. Kocak S, Aydintug S, Canakci N. Alpha blockade in preoperative preparation of patients with pheochromocytomas. *Int Surg.* 2002;87:191–4.
105. Walz MK, Peitgen K, Neumann HPH, Janssen OE, Philipp T, Mann K. Endoscopic treatment of solitary, bilateral, multiple, and recurrent pheochromocytomas and paragangliomas. *World J Surg.* 2002;26:1005–12.
106. Chang RYK, Lang BH-H, Wong KP, Lo C-Y. High pre-operative urinary norepinephrine is an independent determinant of peri-operative hemodynamic instability in unilateral pheochromocytoma/paraganglioma removal. *World J Surg.* 2014;38:2317–23.

107. Agrawal R, Mishra SK, Bhatia E, Mishra A, Chand G, Agarwal G, et al. Prospective study to compare peri-operative hemodynamic alterations following preparation for pheochromocytoma surgery by phenoxybenzamine or prazosin. *World J Surg.* 2014;38:716–23.
108. Kiernan CM, Du L, Chen X, Broome JT, Shi C, Peters MF, et al. Predictors of Hemodynamic Instability During Surgery for Pheochromocytoma. 2014;21:3865–71.
109. Mihai R, Sadler GP, Bridge H. Adrenergic blockade with phenoxybenzamine and propranolol in a cohort of 60 patients undergoing surgery for phaeochromocytoma. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25:508–10.
110. Brunaud L, Mirallie PNE, Raffaelli M, Vriens M, Myriam PT, Bellantone R, et al. Predictive factors for postoperative morbidity after laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma : a multicenter retrospective analysis in 225 patients. *Surg Endosc.* 2016;30:1051–9.
111. Scholten A, Vriens MR, Cromheecke GJE, Borel Rinkes IHM, Valk GD. Hemodynamic instability during resection of pheochromocytoma in MEN versus non-MEN patients. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:91–6.
112. Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland THN, Van Den Meiracker AH, Van Eijck CHJ, Lange JF, et al. Risk factors for hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:678–85.
113. Faber JE, Yang N, Xin X. Expression of alpha-adrenoceptor subtypes by smooth muscle cells and adventitial fibroblasts in rat aorta and in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;298:441–52.
114. Callaghan CJO, Williams B. The regulation of human vascular smooth muscle extracellular matrix protein production by alpha and beta adrenoceptor stimulation. *J Hypertens.* 2002;20:287–94.
115. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Kimura M, Sasaki S, Noma K, et al. Excess norepinephrine impairs both endothelium-dependent and -independent vasodilation in patients with pheochromocytoma. *Hypertension.* 2002;39:513–8.
116. Zhang H, Faber JE. Trophic Effect of Norepinephrine on Arterial Intima-Media and Adventitia Is Augmented by Injury and Mediated by Different Adrenoceptor Subtypes. *Circ Res.* 2001;89:815–22.
117. Petrák O, Štrauch B, Zelinka T, Rosa T, Holaj H, Vráňková A, et al. Factors influencing arterial stiffness in pheochromocytoma and effect of adrenalectomy. *Hypertens Res.* 2010;33:454–9.
118. Lebuffe G, Dosseh ED, Tek G, Tytgat H, Moreno S, Tavernier B, et al. The effect of calcium channel blockers on outcome following the surgical treatment of phaeochromocytomas and paragangliomas. *Anaesthesia.* 2005;60:439–44.
119. Kwon SY, Lee KS, Lee JN, Ha Y-S, Choi SH, Kim HT, et al. Risk factors for hypertensive attack during pheochromocytoma resection. *Investig Clin Urol.* 2016;57:184–90.
120. Rao N, Ramachandran R, Tandon N, Singh P, Kumar R. Surgical and hemodynamic outcomes in patients undergoing pheochromocytoma and paraganglioma surgery: A prospective cohort study. *J Urol.* 2016;98:103–6.

121. Pacak K. Recent Advances in Genetics, Diagnosis, Localization, and Treatment of Pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 2001;134:315.
122. Lentschener C, Gaujoux S, Thillois JM, Duboc D, Bertherat J, Ozier Y, et al. Increased arterial pressure is not predictive of haemodynamic instability in patients undergoing adrenalectomy for phaeochromocytoma. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53:522–7.
123. Atuk NO, Teja K, Mondzelewski P, Turner SM, Selden RF. Avascular necrosis of pheochromocytoma followed by spontaneous remission. *Arch Intern Med.* 1977;137:1073–5.
124. Ito Y, Obara T, Yamashita T, Kanbe M, Iihara M. Pheochromocytomas: tendency to degenerate and cause paroxysmal hypertension. *World J Surg.* 1996;20:923–7.
125. Safwat AS, Bissada NK, Seyam RM, Al Sobhi S, Hanash KA. The clinical spectrum of phaeochromocytoma: Analysis of 115 patients. *BJU Int.* 2008;101:1561–4.
126. Eisenhofer G, Huynh T-T, Elkahouloun A, Morris JC, Bratslavsky G, Linehan WM, et al. Differential expression of the regulated catecholamine secretory pathway in different hereditary forms of pheochromocytoma. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295:E1223–33.
127. Eisenhofer G, Pacak K, Huynh T-T, Qin N, Bratslavsky G, Linehan WM, et al. Catecholamine metabolomic and secretory phenotypes in phaeochromocytoma. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18:97–111.
128. Kim, H.H., Kim, G.H., Sung GT. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: comparison with conventional open adrenalectomy. *J Endourol.* 2004;18:251–5.
129. Ramakrishna H. Pheochromocytoma resection: Current concepts in anesthetic management. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31:317–23.
130. Weingarten TN, Cata JP, O'Hara JF, Prybilla DJ, Pike TL, Thompson GB, et al. Comparison of two preoperative medical management strategies for laparoscopic resection of pheochromocytoma. *Urology.* 2010;76:508–11.
131. Prys-Roberts C, Farndon JR. Efficacy and safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World J Surg.* 2002;26:1037–42.
132. Siddiqi HK, Yang HY, Laird AM, Fox AC, Doherty GM, Miller BS, et al. Utility of oral nicardipine and magnesium sulfate infusion during preparation and resection of pheochromocytomas. *Surgery.* 2012;152:1027–36.
133. Combemale F, Carnaille B, Tavernier B, Hautier M, Thevenot A, Scherperee I, et al. Exclusive use of calcium channel blockers and cardioselective beta-blockers in the pre- and per-operative management of pheochromocytomas. *Ann Chir* 1998. 1998;52:341–5.
134. Proye C, Thevenin D, Cecat P, Petillot P, Carnaille B, Verin P, et al. Exclusive use of calcium channel blockers in preoperative and intraoperative control of pheochromocytomas: hemodynamics and free catecholamine assays in ten consecutive patients. *Surgery.* 1989;106:1149–54.

135. James M. The impact of changes in drug availability for hemodynamic management in pheochromocytoma: prêt-à-porter or tailor-made? *Can J Anesth.* 2015;62:1244–7.
136. Feldman JM, Blalock JA, Fagraeus L, Miller JN, Farrell RE, Wells SA. Alterations in plasma norepinephrine concentration during surgical resection of pheochromocytoma. *Ann Surg.* 1978;188:758–68.
137. Rabii R, Salomon L, Saint F, Hoznek A, Cicco A, Chopin D, et al. Treatment of pheochromocytomas with retroperitoneal laparoscopy. *Prog Urol.* 2001;11:16–21.
138. Pisarska M, Pędziwiatr M, Budzyński A. Perioperative hemodynamic instability in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Gland Surg.* 2016;5:506–11.
139. Paganini AM, Balla A, Guerrieri M, Lezoche G, Campagnacci R, D'Ambrosio G, et al. Laparoscopic transperitoneal anterior adrenalectomy in pheochromocytoma: Experience in 62 patients. *Surg Endosc Other Interv Tech.* 2014;28:2683–9.
140. Zhang X, Lang B, Ouyang JZ, Fu B, Zhang J, Xu K, et al. Retroperitoneoscopic adrenalectomy without previous control of adrenal vein is feasible and safe for pheochromocytoma. *Urology.* 2007;69:849–53.
141. Zografos GN, Farfaras AK, Kassi E, Vaidakis DN, Markou A, Kaltsas G, et al. Laparoscopic resection of pheochromocytomas with delayed vein ligation. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2011;21:116–9.
142. Sprung J, Weingarten TN. Sometimes Too Much of a Good Thing May Not Be That Good. *Urology.* 2011;78:478–9.
143. Lord MS, Augoustides JGT. Perioperative management of pheochromocytoma: Focus on magnesium, clevidipine, and vasopressin. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26:526–31.
144. Chen Y, Hodin RA, Pandolfi C, Ruan DT. Hypoglycemia after resection of pheochromocytoma. *Surgery.* 2014;156:1404–9.
145. Stenström G, Sjöström L SU. Diabetes mellitus in phaeochromocytoma. Fasting blood glucose levels before and after surgery in 60 patients with phaeochromocytoma. *Acta Endocrinol.* 1984;106:511–5.
146. La Batide-Alanore A, Chatellier G, Plouin P-F. Diabetes as a marker of pheochromocytoma in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2003;21:1703–7.
147. Akiba M, Kodama T, Ito Y, Obara T FY. Hypoglycemia induced by excessive rebound secretion of insulin after removal of pheochromocytoma. *World J Surg.* 1990;14:317–24.
148. Jude EB. Prolonged hypoglycaemia following surgical removal of phaeochromocytoma. *Postgr Med J.* 2000;76:39–40.
149. Kaya O, Veneman TF, Kruijswijk J BRI. Severe hypoglycaemia after resection of a phaeochromocytoma. *Eur J Surg.* 2000;166:974–6.
150. Amar L, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Januszewicz A, Prejbisz A, Timmers H, et al. Long-term postoperative follow-up in patients with apparently benign pheochromocytoma and paraganglioma. *Horm Metab Res.* 2012;44:385–9.

151. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JWM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2016;174:G1–10.
152. Harari A, Inabnet WB. Malignant pheochromocytoma: A review. *Am J Surg.* 2011;201:693–701.
153. Slycke S Van, Caiazzo R, Pigny P, Cardot-Bauters C, Arnalsteen L, D’Herbomez M, et al. Local-regional recurrence of sporadic or syndromic abdominal extra-adrenal paraganglioma: Incidence, characteristics, and outcome. *Surgery.* 2009;146:986–92.
154. Sakai EM, Connolly LA, Klauck JA. Inhalation anesthesiology and volatile liquid anesthetics: focus on isoflurane, desflurane, and sevoflurane. *Pharmacotherapy.* 2005;25:1773–88.
155. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg.* 2004;240:205–13.
156. Hamberger B, Arnér S, Eskilsson P, Lindvall N, Werner S, Granberg P. Plasma catecholamine levels in the diagnosis and management of pheochromocytoma. *Surg Gynecol Obs.* 1981;152:291–6.
157. Marty J, Desmonts JM, Chalaux G, Fischler M, Michon F, Mazze RI, et al. *Eur J Anaesthesiol.* 1985;2:257–6.
158. Newell K, Prinz R, Brooks M, Glisson S, Barato A, Freeark R. Plasma catecholamine changes during excision of pheochromocytoma. *Surgery.* 1988;104:1064–73.
159. Mann C, Millat B, Boccara G, Atger J, Colson P. Tolerance of laparoscopy for resection of phaeochromocytoma. *Br J Anaesth.* 1996;77:795–7.
160. Tauzin-Fin P, Hilbert G, Krol-Houdek M, Gosse P, Maurette P. Case Reports Mydriasis and Acute Pulmonary Oedema Complicating Laparoscopic Removal of Phaeochromocytoma. 1999;27:646–9.
161. Quezado ZN, Keiser HR, Parker MM. Reversible myocardial depression after massive catecholamine release from a pheochromocytoma. *Crit Care Med.* 1992;20:549–51.
162. Pinto JEB, Trifaro JM. The different effects of D-600 (methoxyverapamil) on the release of adrenal catecholamines induced by acetylcholine, high potassium or sodium deprivation. *Br J Pharmacol.* 1976;57:127–32.
163. Serfas D, Shoback D, Lorell B. Pheochromocytoma and hypertrophic cardiomyopathy: apparent suppression of symptoms and noradrenaline secretion by calcium-channel blockade. *Lancet.* 1983;24:711–3.
164. Garcia AG, Garcia-de-Diego AM, Gandia L, Borges R, Garcia-Sancho J. Calcium Signaling and Exocytosis in Adrenal Chromaffin Cells. *Physiol Rev.* 2006;86:1093–131.
165. Favre L, Forster A, Fathi M, Vallotton M. Calcium-channel inhibition in pheochromocytoma. *Acta Endocrinol.* 1986;113::385-90.

166. Mannelli M, DeFeo M, Maggi M, Geppetti P, Baldi E, Pupilli C, et al. Effect of verapamil on catecholamine secretion by human pheochromocytoma. *Hypertension*. 1983;8:813–4.
167. Yang RL, Liu DW, Long Y, Shi Y, Chai WZ, Li HZ, Luo AL ZZ. Perioperative hemodynamics in pheochromocytoma secreting different types of catecholamine. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008;88:816–9.
168. Kasahara T, Nishiyama T, Takahashi K. Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: evaluation of experience and strategy at a single institute. *BJU Int*. 2009;103:218–22.
169. de Fourmestraux A, Salomon L, Abbou CC, Grise P. Ten year experience of retroperitoneal laparoscopic resection for pheochromocytomas: A dual-centre study of 72 cases. *World J Urol*. 2015;33:1103–7.
170. Livingstone M, Duttchen K, Thompson J, Sunderani Z, Hawboldt G, Sarah Rose M, et al. Hemodynamic Stability During Pheochromocytoma Resection: Lessons Learned Over the Last Two Decades. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015;(December 2014):4175–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-015-4519-y>
171. Welbourn RB. Early surgical history of phaeochromocytoma. *Br J Surg*. 1987;74:594–596.

VIII. ANEXOS

Anexo I: Hoja de información al paciente y consentimiento informado para pacientes con Pheo/PG.

Título del estudio: ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS, CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y PREPARACIÓN FARMACOLÓGICA PREOPERATORIA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE FEOCROMOCITOMA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Iñigo García Sanz. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo.

CENTRO: Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Usted está pendiente de una intervención quirúrgica de la glándula suprarrenal. Nos dirigimos a Ud., para informarle sobre un estudio de investigación sobre el feocromocitoma que se llevará a cabo en este hospital, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica, en el que se le invita a participar. El feocromocitoma, es un tumor de la glándula suprarrenal que produce hormonas en exceso (adrenalina y noradrenalina).

Usted va a ser intervenido de un feocromocitoma/paraganglioma (tachar lo que no proceda) por lo que se le invita a participar en este estudio.

La información siguiente describe el estudio y su papel como participante. Nuestra intención es tan solo que Ud. reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. El equipo investigador responderá a cualquier pregunta que pueda tener sobre este documento y sobre el estudio. Por favor, lea atentamente esta hoja informativa y no dude en hacer cualquier pregunta sobre la información proporcionada a continuación. En caso que decida aceptar participar en el estudio será necesario que otorgue su consentimiento expresamente, firmando el documento adjunto, del cual le será entregada una copia.

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Los pacientes intervenidos de feocromocitoma/paraganglioma precisan una preparación farmacológica preoperatoria para evitar que les suba la presión arterial y/o frecuencia cardiaca durante el periodo perioperatorio (antes, durante y después de la cirugía). En nuestro estudio, pretendemos valorar la descarga de catecolaminas perioperatoria y su relación con parámetros hemodinámicos (presión arterial y frecuencia cardiaca) así como con la preparación farmacológica recibida. Para ello, se le realizarán una serie de analíticas que no implica ninguna venopunción extra.

Si acepta participar en el estudio, se le extraerán muestras de sangre antes, durante y después de la cirugía, durante extracciones habituales realizadas por práctica clínica habitual o a través de catéteres durante el acto quirúrgico que se colocan de forma habitual durante la intervención, para determinación de catecolaminas y se recogerán datos hemodinámicos (frecuencia cardiaca y presión arterial) en el momento de extracción de las muestras de sangre. Las muestras se analizan en el Servicio de Farmacología Clínica. Las muestras de archivo se custodian en el Servicio de Farmacología Clínica y serán destruidas al finalizar el estudio. En su caso, conforme tanto a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal como a la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de

Investigación Biomédica, le solicitamos permiso para recoger los datos sobre su enfermedad con el fin de ser utilizados con fines de investigación en el proyecto titulado: “ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS, CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y PREPARACIÓN FARMACOLÓGICA PREOPERATORIA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE FEOCROMOCITOMA.”. Dicho estudio se llevará a cabo en este hospital y tiene como investigador principal al Dr. García Sanz, miembro del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Su médico recogerá los datos clínicos relacionados con la presentación y evolución de su enfermedad, pero ni Usted ni su médico tendrán que cambiar ningún aspecto de su tratamiento, ni se realizarán venopunciones ni pruebas radiológicas extraordinarias a las de la práctica clínica habitual. Requerimos su consentimiento para la extracción de muestras de sangre para determinación de catecolaminas y estudiar sus datos clínicos y analíticos.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA Y DERECHO A RETIRARSE DEL ESTUDIO:

Su participación en este estudio es completamente libre y voluntaria, usted decide si quiere participar o no. Incluso si decide participar, puede rechazar su participación en cualquier momento dirigiéndose al cirujano responsable de su intervención, sin que su decisión afecte en ningún modo a la atención médica que usted recibe en este centro ni a su participación en futuros estudios de investigación. Su médico también podrá retirar su caso del estudio si así lo creyera conveniente. En el caso de que decida abandonar el estudio o su caso sea retirado del mismo no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos del mismo, aunque podrán utilizarse los datos que ya se hubieran recogido hasta el momento de su retirada. Se le informará en todo momento si se dispone de nueva información que pueda ser relevante para su decisión de continuar en el estudio.

RIESGOS DEL ESTUDIO:

La participación en el estudio no supone ningún riesgo o molestia adicional, ya que en ningún momento se llevará a cabo ninguna intervención que no sean las habituales en el tratamiento de su enfermedad, ni se realizarán venopunciones extras, ni pruebas radiológicas fuera de las regladas por el protocolo utilizado en este hospital. El tratamiento que se le administrará y los cuidados postoperatorios serán los mismos que los del resto de pacientes que no participen en este estudio, adaptados a sus necesidades.

BENEFICIOS ESPERADOS:

Su participación no le va a aportar beneficios adicionales a los que tendría si no participara en el mismo ni percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo. Sin embargo, los conocimientos que se obtengan en este estudio, permitirán disponer de una información útil para los profesionales sanitarios sobre el tratamiento de los pacientes intervenidos de feocromocitoma.

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO:

Los datos obtenidos a partir de este registro serán convenientemente difundidos en comunicaciones y publicaciones de ámbito científico, por lo que cualquier avance o nuevo descubrimiento que se realice durante el curso del estudio será facilitado. Nunca serán facilitados su identidad o datos que le identifiquen o puedan llegar a identificarle.

GARANTÍA DE CONFIDENCIALIDAD:

Los datos personales que se recojan sobre Usted, serán confidenciales y procesados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), y la legislación sanitaria y relativa a la investigación biomédica vigente, tratándose los mismos únicamente de acuerdo con los objetivos en el presente comunicado descritos, por lo que cualquier relación entre los datos y su identidad personal tienen carácter estrictamente confidencial.

Si usted decide participar en este estudio estará consintiendo expresamente en el tratamiento de sus datos personales y de salud por el promotor con la finalidad de que los evalúe científicamente. Estos datos serán identificados sólo por medio de un número y/o un código, teniendo acceso a su identidad únicamente personal autorizado del proyecto de investigación descrito, pero siempre manteniendo la debida confidencialidad conforme a la legislación vigente.

Como ya se ha comentado, debe saber que usted podrá ejercitar en cualquier momento sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de la información descrita, dirigiéndose al médico que le atiende en este estudio.

Sin embargo, debe ser consciente de lo siguiente: estas investigaciones pueden proporcionar datos que pudieran llegar a ser clínicamente relevantes para Ud. e interesar a su salud. Por ello, le corresponde a Ud. decidir si quiere recibir o no dicha información, para lo que deberá cumplimentar el apartado que se recoge más adelante en relación a dicho extremo.

PREGUNTAS E INFORMACIÓN Y PERSONAS DE CONTACTO

El médico del estudio deberá contestar a todas sus preguntas. Si tiene más preguntas durante el transcurso de este estudio o sobre sus derechos como participante en el mismo, puede dirigirse cuando sea necesario al médico que lo realiza.

Si usted tiene alguna duda ahora o en algún momento del estudio, por favor contacte con:

Dr. García Sanz

Dirección: C/ Diego de León 62, Madrid 28006. Teléfono: 915202447/915202448.

En caso que esté de acuerdo en participar en el presente estudio, por favor, rellene y firme el consentimiento adjunto, del que le darán una copia.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Título del estudio: ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS, CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y PREPARACIÓN FARMACOLÓGICA PREOPERATORIA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE FEOCROMOCITOMA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. García Sanz

CENTRO: Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

D./Dña.....de.....años de
edad, con domicilio en, DNI.....

D./Dña.....de.....años de
edad, con domicilio en, DNI.....
en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad) del
paciente.....,con DNI.....

DECLARO QUE:

He leído esta hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr. (nombre y apellidos):

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera.

Sin tener que dar explicaciones.

Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Entiendo que con mi participación en el estudio consiento en el tratamiento, comunicación y transferencia de mis datos personales y de salud en los términos establecidos en la Hoja de Información que se me ha entregado.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Autorizo la comunicación a mi persona de la información clínica relevante para mi caso.

En, a de de 20....

Firma del paciente

Firma del investigador

Atención: Este documento contiene información confidencial del paciente, por lo que debe ser custodiado por el investigador junto al resto de la documentación del estudio. El paciente recibirá copia del mismo tras su firma.

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Según la ley orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales es revocable, y como tal, para el caso de que usted revoque su consentimiento inicial para que la información clínica de su caso sea incluida en el presente proyecto, deberá rellenar la siguiente información y entregársela al investigador.

Yo, D./Dña con DNI revoco el consentimiento prestado para mi inclusión en el estudio en fecha de de 20

Fdo.:

En a de de 20.....

Yo, D./Dña, con DNI como representante legal de D/Dña, con DNI, revoco el consentimiento prestado para mi inclusión en el estudio en fecha de de 20.....

Fdo.:

Ena.....de.....de 20.....

Anexo II: Hoja de información al paciente y consentimiento informado para pacientes con patología de la glándula suprarrenal distinta a Pheo/PG.

Título del estudio: ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS, CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y PREPARACIÓN FARMACOLÓGICA PREOPERATORIA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE FEOCROMOCITOMA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Iñigo García Sanz. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo.

CENTRO: Hospital Universitario de la Princesa. Madrid.

Usted está pendiente de una intervención quirúrgica de la glándula suprarrenal. Nos dirigimos a Ud., para informarle sobre un estudio de investigación sobre el feocromocitoma que se llevará a cabo en este hospital, aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica, en el que se le invita a participar. El feocromocitoma, es un tumor de la glándula suprarrenal que produce hormonas en exceso (adrenalina y noradrenalina).

Usted puede va a ser intervenido de una patología de la glándula suprarrenal distinta al feocromocitoma/paraganglioma por lo que se le invita a participar en este estudio como sujeto control y poder comparar sus resultados con los de los pacientes con feocromocitoma/paraganglioma.

La información siguiente describe el estudio y su papel como participante. Nuestra intención es tan solo que Ud. reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. El equipo investigador responderá a cualquier pregunta que pueda tener sobre este documento y sobre el estudio. Por favor, lea atentamente esta hoja informativa y no dude en hacer cualquier pregunta sobre la información proporcionada a continuación. En caso que decida aceptar participar en el estudio será necesario que otorgue su consentimiento expresamente, firmando el documento adjunto, del cual le será entregada una copia.

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Los pacientes intervenidos de feocromocitoma precisan una preparación farmacológica preoperatoria para evitar que les suba la presión arterial y/o frecuencia cardiaca durante el periodo perioperatorio (antes, durante y después de la cirugía). En nuestro estudio, pretendemos valorar la descarga de catecolaminas perioperatoria y su relación con parámetros hemodinámicos (presión arterial y frecuencia cardiaca) así como con la preparación farmacológica recibida. Para ello, se le realizarán una serie de analíticas que no implica ninguna venopunción extra.

Si acepta participar en el estudio, se le extraerán muestras de sangre antes, durante y después de la cirugía, durante extracciones habituales realizadas por práctica clínica habitual o a través de catéteres durante el acto quirúrgico que se colocan de forma habitual durante la intervención, para determinación de catecolaminas y se recogerán datos hemodinámicos (frecuencia cardiaca y presión arterial) en el momento de extracción de las muestras de sangre. Las muestras se analizan en el Servicio de Farmacología Clínica. Las muestras de

archivo se custodian en el Servicio de Farmacología Clínica y serán destruidas al finalizar el estudio. En su caso, conforme tanto a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal como a la Ley 14/2007, de 3 de Julio, de Investigación Biomédica, le solicitamos permiso para recoger los datos sobre su enfermedad con el fin de ser utilizados con fines de investigación en el proyecto titulado: “ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS, CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y PREPARACIÓN FARMACOLÓGICA PREOPERATORIA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE FEOCROMOCITOMA.”. Dicho estudio se llevará a cabo en este hospital y tiene como investigador principal al Dr. García Sanz, miembro del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Su médico recogerá los datos clínicos relacionados con la presentación y evolución de su enfermedad, pero ni Usted ni su médico tendrán que cambiar ningún aspecto de su tratamiento, ni se realizarán venopunciones ni pruebas radiológicas extraordinarias a las de la práctica clínica habitual. Requerimos su consentimiento para la extracción de muestras de sangre para determinación de catecolaminas y estudiar sus datos clínicos y analíticos.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA Y DERECHO A RETIRARSE DEL ESTUDIO:

Su participación en este estudio es completamente libre y voluntaria, usted decide si quiere participar o no. Incluso si decide participar, puede rechazar su participación en cualquier momento dirigiéndose al cirujano responsable de su intervención, sin que su decisión afecte en ningún modo a la atención médica que usted recibe en este centro ni a su participación en futuros estudios de investigación. Su médico también podrá retirar su caso del estudio si así lo creyera conveniente. En el caso de que decida abandonar el estudio o su caso sea retirado del mismo no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos del mismo, aunque podrán utilizarse los datos que ya se hubieran recogido hasta el momento de su retirada. Se le informará en todo momento si se dispone de nueva información que pueda ser relevante para su decisión de continuar en el estudio.

RIESGOS DEL ESTUDIO:

La participación en el estudio no supone ningún riesgo o molestia adicional, ya que en ningún momento se llevará a cabo ninguna intervención que no sean las habituales en el tratamiento de su enfermedad, ni se realizarán venopunciones extras, ni pruebas radiológicas fuera de las regladas por el protocolo utilizado en este hospital. El tratamiento que se le administrará y los cuidados postoperatorios serán los mismos que los del resto de pacientes que no participen en este estudio, adaptados a sus necesidades.

BENEFICIOS ESPERADOS:

Su participación no le va a aportar beneficios adicionales a los que tendría si no participara en el mismo ni percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo. Sin embargo, los conocimientos que se obtengan en este estudio, permitirán disponer de una información útil para los profesionales sanitarios sobre el tratamiento de los pacientes intervenidos de feocromocitoma.

AVANCES EN EL CONOCIMIENTO:

Los datos obtenidos a partir de este registro serán convenientemente difundidos en comunicaciones y publicaciones de ámbito científico, por lo que cualquier avance o nuevo descubrimiento que se realice durante el curso del estudio será facilitado. Nunca serán facilitados su identidad o datos que le identifiquen o puedan llegar a identificarle.

GARANTÍA DE CONFIDENCIALIDAD:

Los datos personales que se recojan sobre Usted, serán confidenciales y procesados de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD), y la legislación sanitaria y relativa a la investigación biomédica vigente, tratándose los mismos únicamente de acuerdo con los objetivos en el presente comunicado descritos, por lo que cualquier relación entre los datos y su identidad personal tienen carácter estrictamente confidencial.

Si usted decide participar en este estudio estará consintiendo expresamente en el tratamiento de sus datos personales y de salud por el promotor con la finalidad de que los evalúe científicamente. Estos datos serán identificados sólo por medio de un número y/o un código, teniendo acceso a su identidad únicamente personal autorizado del proyecto de investigación descrito, pero siempre manteniendo la debida confidencialidad conforme a la legislación vigente.

Como ya se ha comentado, debe saber que usted podrá ejercitar en cualquier momento sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de la información descrita, dirigiéndose al médico que le atiende en este estudio.

Sin embargo, debe ser consciente de lo siguiente: estas investigaciones pueden proporcionar datos que pudieran llegar a ser clínicamente relevantes para Ud. e interesar a su salud. Por ello, le corresponde a Ud. decidir si quiere recibir o no dicha información, para lo que deberá cumplimentar el apartado que se recoge más adelante en relación a dicho extremo.

PREGUNTAS E INFORMACIÓN Y PERSONAS DE CONTACTO

El médico del estudio deberá contestar a todas sus preguntas. Si tiene más preguntas durante el transcurso de este estudio o sobre sus derechos como participante en el mismo, puede dirigirse cuando sea necesario al médico que lo realiza.

Si usted tiene alguna duda ahora o en algún momento del estudio, por favor contacte con:

Dr. García Sanz

Dirección: C/ Diego de León 62, Madrid 28006. Teléfono: 915202447/915202448.

En caso que esté de acuerdo en participar en el presente estudio, por favor, rellene y firme el consentimiento adjunto, del que le darán una copia.

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Título del estudio: ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE CATECOLAMINAS PLASMÁTICAS, CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y PREPARACIÓN FARMACOLÓGICA PREOPERATORIA EN PACIENTES INTERVENIDOS DE FEOCROMOCITOMA.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. García Sanz

CENTRO: Hospital Universitario de la Princesa. Madrid

D./Dña.....de.....años de
edad, con domicilio en, DNI.....

D./Dña.....de.....años de
edad, con domicilio en, DNI.....
en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad) del
paciente.....,con DNI.....

DECLARO QUE:

He leído esta hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr. (nombre y apellidos):

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

Cuando quiera.

Sin tener que dar explicaciones.

Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Entiendo que con mi participación en el estudio consiento en el tratamiento, comunicación y transferencia de mis datos personales y de salud en los términos establecidos en la Hoja de Información que se me ha entregado.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Autorizo la comunicación a mi persona de la información clínica relevante para mi caso.

En, a de de 20....

Firma del paciente

Firma del investigador

Atención: Este documento contiene información confidencial del paciente, por lo que debe ser custodiado por el investigador junto al resto de la documentación del estudio. El paciente recibirá copia del mismo tras su firma.

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Según la ley orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales es revocable, y como tal, para el caso de que usted revoque su consentimiento inicial para que la información clínica de su caso sea incluida en el presente proyecto, deberá rellenar la siguiente información y entregársela al investigador.

Yo, D./Dña con DNI revoco el consentimiento prestado para mi inclusión en el estudio en fecha de de 20

Fdo.:

En a de de 20.....

Yo, D./Dña., con DNI como representante legal de D./Dña., con DNI, revoco el consentimiento prestado para mi inclusión en el estudio en fecha de de 20.....

Fdo.:

Ena.....de.....de 20.....

Anexo III: Consentimiento informado de cirugía abierta

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Nombre y apellidos del paciente:, nº historia:

Nombre y apellidos del representante (si procede):
.....

SOLICITUD DE INFORMACIÓN

Deseo ser informado sobre mi enfermedad y la intervención que se me va a realizar: **Sí /No**

Deseo que la información de mi enfermedad e intervención le sea proporcionada a:
.....

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El cirujano/a me ha explicado que, mediante una incisión en el abdomen o zona lumbar, se me va a extirpar una glándula que se encuentra localizada encima de cada riñón, denominada suprarrenal, siendo poco frecuente la necesidad de tener que extirpar las dos. Si fuese necesario se me administrará un tratamiento médico para controlar las posibles alteraciones hormonales durante o después de la cirugía. En ocasiones puede ser necesario ampliar la resección a otros órganos.

Cabe la posibilidad de que durante la cirugía haya que realizar modificaciones del procedimiento por los hallazgos intraoperatorios, para proporcionarme el tratamiento más adecuado.

El procedimiento requiere anestesia de cuyos riesgos seré informado por el anestesiólogo, y es posible que durante o después de la intervención sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados.

Se podrá utilizar parte de los tejidos obtenidos con carácter científico, en ningún caso comercial, salvo que yo manifieste lo contrario.

La realización de mi procedimiento puede ser filmado con fines científicos o didácticos, salvo que yo manifieste lo contrario.

BENEFICIOS DEL PROCEDIMIENTO

El cirujano/a me ha informado que, mediante este procedimiento, se pretende evitar el crecimiento excesivo de la glándula, controlar los niveles hormonales, y sus posibles repercusiones generales y de los órganos vecinos.....

ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO

En su caso pensamos que la mejor opción es la cirugía, ya que en la alteración hormonal el tratamiento indefinido no evita las complicaciones, y en el resto de los casos no existe alternativa terapéutica eficaz.

RIESGOS GENERALES Y ESPECÍFICOS DEL PROCEDIMIENTO

Comprendo que, a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas como otros específicos del procedimiento, que pueden ser:

Riesgos poco graves y frecuentes: Infección o sangrado de la herida quirúrgica. Flebitis. Retención urinaria. Alteraciones digestivas transitorias. Dolor prolongado en la zona de la operación. Derrame pleural.

Riesgos poco frecuentes y graves: Dehiscencia de la laparotomía (apertura de la herida). Sangrado o infección intraabdominal. Obstrucción intestinal. Alteraciones cardiocirculatorias e hidroelectrolíticas por modificaciones en los niveles hormonales. Recidiva de la enfermedad.

Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.), pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, y excepcionalmente puede producirse la muerte.

RIESGOS PERSONALIZADOS Y OTRAS CIRCUNSTANCIAS:

.....
.....

CONSECUENCIAS DE LA CIRUGÍA

Mediante esta intervención se le va a extirpar la glándula suprarrenal y en ocasiones es necesario tomar ciertas medicaciones durante un tiempo prolongado
.....

¿DESEA REALIZAR ALGUNA MANIFESTACIÓN EN RELACIÓN CON LA INTERVENCIÓN?:

.....
.....

Declaraciones y firmas:

D./D^a: con DNI:

- DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del procedimiento (**CIRUGÍA ABIERTA DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL**) que se me va a realizar así como de sus riesgos y complicaciones.
- Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran producirse por el acto quirúrgico propiamente dicho, por la localización de la lesión o por complicaciones de la intervención, pese a que los médicos pongan todos los medios a su alcance.

- Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.
- Que se me ha informado de la posibilidad de utilizar el procedimiento en un proyecto docente o de investigación sin que comporte riesgo adicional sobre mi salud.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Firma del paciente

Dr/Dra:D./Dª:

Colegiado nº

Fecha:

D./Dª:, con DNI:

en calidad de a causa de doy mi consentimiento a que se le realice el procedimiento propuesto.

Firma del representante

Fecha:

Revocación del consentimiento:

D./D^a: , con DNI:

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello en la evolución de la enfermedad que padezco / que padece el paciente.

Firma del paciente

Firma del representante

Fecha

Anexo IV: Consentimiento informado de cirugía laparoscópica

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

Nombre y apellidos del paciente:, nº historia:

Nombre y apellidos del representante (si procede):

SOLICITUD DE INFORMACIÓN

Deseo ser informado sobre mi enfermedad y la intervención que se me va a realizar: **Sí/No**

Deseo que la información de mi enfermedad e intervención le sea proporcionada a:
.....

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El cirujano/a me ha explicado que, mediante laparoscopia, se me va a extirpar una glándula que se encuentra localizada encima de cada riñón, denominada suprarrenal, siendo poco frecuente la necesidad de tener que extirpar las dos. Si fuese necesario se me administrará un tratamiento médico para controlar las posibles alteraciones hormonales durante o después de la cirugía. En ocasiones puede ser necesario ampliar la resección a otros órganos.

La laparoscopia consiste en el abordaje del abdomen mediante la introducción de trócares a través de pequeñas incisiones creando un espacio tras la introducción de gas y operando con instrumental especial. La técnica quirúrgica no difiere de la habitual. En casos en que técnicamente o por hallazgos intraoperatorios no sea posible concluir la cirugía por esta vía, se procederá a la conversión a cirugía abierta (laparotomía).

Cabe la posibilidad de que durante la cirugía haya que realizar modificaciones del procedimiento por los hallazgos intraoperatorios, para proporcionarme el tratamiento más adecuado.

El procedimiento requiere anestesia de cuyos riesgos seré informado por el anestesiólogo, y es posible que durante o después de la intervención sea necesaria la utilización de sangre y/o hemoderivados.

Se podrá utilizar parte de los tejidos obtenidos con carácter científico, en ningún caso comercial, salvo que yo manifieste lo contrario.

La realización de mi procedimiento puede ser filmado con fines científicos o didácticos, salvo que yo manifieste lo contrario.

BENEFICIOS DEL PROCEDIMIENTO

El cirujano/a me ha informado que, mediante este procedimiento, se pretende evitar el crecimiento excesivo de la glándula, controlar los niveles hormonales, y sus posibles repercusiones generales y de los órganos vecinos.

Al operarse por laparoscopia se pretende evitar una incisión mayor. Al realizarse incisiones más pequeñas se disminuye el riesgo de hernias postoperatorias. El dolor postoperatorio

generalmente es más leve, la recuperación del tránsito intestinal suele ser más rápida, y el periodo de convalecencia postoperatorio suele ser más corto y confortable.

ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO

En su caso pensamos que la mejor opción es la cirugía, ya que en la alteración hormonal el tratamiento indefinido no evita las complicaciones, y en el resto de los casos no existe alternativa terapéutica eficaz, pero el procedimiento puede realizarse por cirugía abierta.

RIESGOS GENERALES Y ESPECÍFICOS DEL PROCEDIMIENTO

Comprendo que, a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización, pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de toda intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas como otros específicos del procedimiento, que pueden ser:

Riesgos poco graves y frecuentes: Infección o sangrado de la herida quirúrgica. Flebitis. Retención urinaria. Alteraciones digestivas transitorias. Dolor prolongado en la zona de la operación. Derrame pleural. Por la cirugía laparoscópica puede aparecer extensión del gas al tejido subcutáneo u otras zonas y dolores referidos, habitualmente al hombro.

Riesgos poco frecuentes y graves: Sangrado o infección intraabdominal. Obstrucción intestinal. Alteraciones cardiocirculatorias e hidroelectrolíticas por modificaciones en los niveles hormonales. Recidiva de la enfermedad. Por la cirugía laparoscópica puede haber lesiones vasculares, lesiones de órganos vecinos, embolia gaseosa y neumotórax.

Estas complicaciones habitualmente se resuelven con tratamiento médico (medicamentos, sueros, etc.), pero pueden llegar a requerir una reintervención, generalmente de urgencia, y excepcionalmente puede producirse la muerte.

RIESGOS PERSONALIZADOS Y OTRAS CIRCUNSTANCIAS:

.....

CONSECUENCIAS DE LA CIRUGÍA

Mediante esta intervención se le va a extirpar la glándula suprarrenal y, en ocasiones, es necesario tomar ciertas medicaciones durante un tiempo prolongado.....

¿DESEA REALIZAR ALGUNA MANIFESTACIÓN EN RELACIÓN CON LA INTERVENCIÓN?:

.....

Declaraciones y firmas:

D./D^a:con DNI:

- DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del procedimiento **(CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL)** que se me va a realizar así como de sus riesgos y complicaciones.
- Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran producirse por el acto quirúrgico propiamente dicho, por la localización de la lesión o por complicaciones de la intervención, pese a que los médicos pongan todos los medios a su alcance.
- Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.
- Que se me ha informado de la posibilidad de utilizar el procedimiento en un proyecto docente o de investigación sin que comporte riesgo adicional sobre mi salud.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Firma del paciente

Dr/Dra.....D./Dª.....

Colegiado nº

Fecha:

D./Dª:, con DNI:

en calidad de a causa de doy mi consentimiento a que se le realice el procedimiento propuesto.

Firma del representante

Fecha:

Revocación del consentimiento:

D./D^a:, con DNI:

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello en la evolución de la enfermedad que padezco / que padece el paciente.

Firma del paciente Firma del representante

Fecha

Anexo V: Hoja de información al paciente: Normas alimentarias para determinación de catecolaminas, metanefrinas y ácido vanilmandélico.

Sº de ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

Durante los 5 días anteriores a efectuar el análisis **NO INGERIR LOS SIGUIENTES**

ALIMENTOS:

- DULCES: caramelos, pastelería (sobre todo la que contenga vainilla, chocolates, helados, cacao, mermeladas)
- FRUTAS: piña, plátanos, pasas, nueces, tomates
- BEBIDAS: café, té, bebidas de cola, chocolate.
- QUESOS (sobre todo de untar).

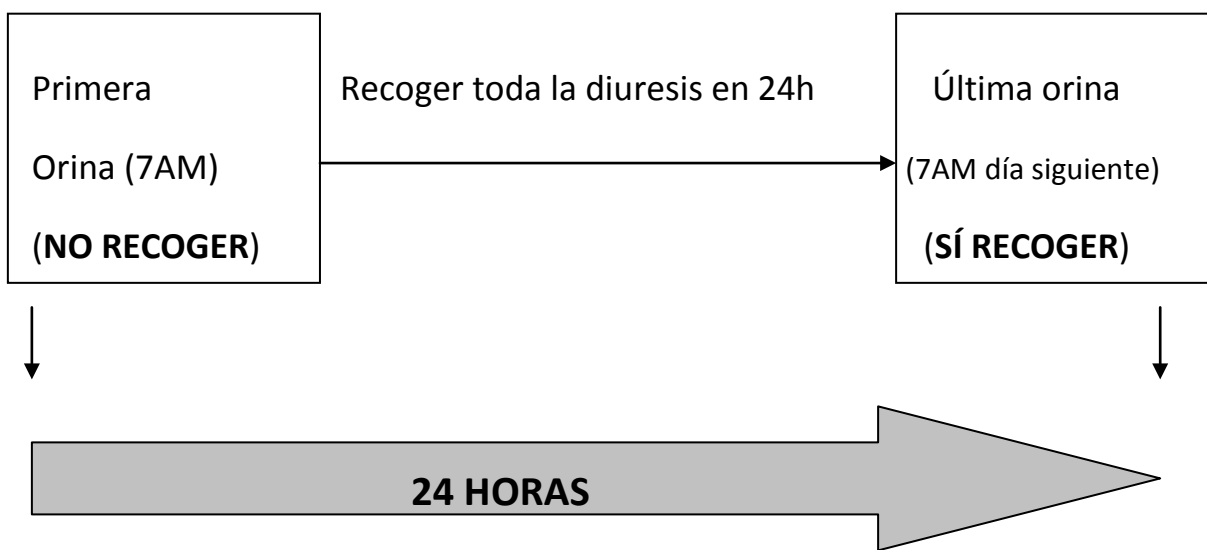
INTERFERENCIAS CON FÁRMACOS

- Salicilatos
- Tetraciclinas
- Hipotensores: clonidina, alfa metil paratirosina, alfa metil dopa, reserpina, guanetidina
- Antidepresivos: antidepresivos tricíclicos, IMAO, carbidopa
- Estimulantes: cocaína, cafeína, teofilina, anfetaminas

NORMAS PARA RECOGIDA DE ORINA DE 24 HORAS:

1. *En el laboratorio de Análisis Clínicos (PLANTA 1 de este centro) le entregarán un tubo de ácido para conservar la orina. No lo abra hasta el día en que la vaya a recoger.*
2. *Debe comprar un frasco de 3 litros (3000mL) en la farmacia. ¡Si ve que no va a tener bastante, compre 2 frascos!*
3. *El día _____, a las ____:____ horas al levantarse por la mañana, la primera orina de la mañana la realizará en el váter (anote la fecha y la hora).*
4. *Después, en la siguiente micción, orinará en un orinal o un recipiente limpio y seco (No lo limpie con lejía ni detergente), o directamente en el frasco previsto para la recogida de orina. Con cuidado, verterá el tubo que le dieron en el laboratorio con el ácido en el frasco de recogida de orina.*
5. *Guardará la orina con el ácido en la nevera (dentro de una bolsa de plástico).*
6. *El resto del día, cada vez que orine, recogerá la orina en un orinal o recipiente limpio y seco y la echará en el frasco que tiene en la nevera (así irá acumulando toda la orina del día).*
7. *El día siguiente y a la misma hora que el día anterior, orinará en el orinal o el recipiente y echará también la orina en el frasco.*
8. *Traerá el/los frascos al lugar donde le hagan las extracciones de sangre, junto con el volante de las peticiones del médico y esta hoja ya rellena.*

¡Recuerde que nuestro resultado y su tratamiento dependen de que usted siga correctamente estas instrucciones!



Anexo VI: Cuaderno de recogida de datos (CRD)

CÓDIGO ASIGNADO AL PACIENTE:.....

Variables demográficas

Datos demográficos:

Hombre/mujer

Edad

Talla

Peso

IMC

Diagnóstico: Pheo/PG/incidentaloma/Cushing/metástasis/HAP/otro

Antecedentes personales:

HTA, DM

Antecedente vascular: sí/no

Sd coronario/arritmias/IAM/ACV/EAP/FMO

Fármacos antihipertensivos preoperatorios: sí /no

-

-

-

Sd familiar: sí _____ No _____ No estudiado

Cirugías previas SÍ/NO

FECHA DE DICHAS CIRUGÍAS:

Incidencias en dichas cirugías

Cicatrices abdominales

1.2. Variables preoperatorias

DIAGNÓSTICO por:

screening en caso de Sd familiar: sí/no

incidental: sí/no

síntomas: sí/no

Sintomatología

Asintomático

Cefalea SÍ/NO

Palpitaciones SÍ/NO

Ansiedad/nerviosismo SÍ/NO

Temblor SÍ/NO

Debilidad/fatiga SÍ/NO

Náuseas /vómitos SÍ/NO

Dolor torácico/abdominal SÍ/NO

Mareo/síncope SÍ/NO

Parestesias SÍ/NO

Estreñimiento/diarrea SÍ/NO

Alteraciones visuales SÍ/NO

Otros

Tiempo de evolución de los síntomas: meses

Signos

HTA paroxística SÍ/NO

HTA mantenida SÍ/NO

HTA paroxística + mantenida SÍ/NO

Hipotensión postural SÍ/NO

Taquicardia o bradicardia SÍ/NO

Sudoración excesiva SÍ/NO

Palidez SÍ/NO

Flushing SÍ/NO

Pérdida de peso SÍ/NO

Hiperglucemia SÍ/NO

Motilidad GI disminuida Sí/NO

Aumento de frecuencia respiratoria Sí/NO

FMO Sí/NO (especificar)

PC preoperatorias diagnósticas (Valor total/Valor de referencia)

Hb preoperatoria _____/Hb p.o. _____

CTCs plasmáticas

CTCs urinarias

Metanefrinas plasmáticas

Metanefrinas urinarias fraccionadas

PC preoperatorias de localización

ECO

TC

RM

Gammagrafía Colesterol

Gammagrafía MIBG (123/131)

PET

Muestreo venoso selectivo

TAMAÑO DE LA LESIÓN EN TC o RM (cm)

LATERALIDAD: Derecho, izquierdo, bilateral, extradrenal (especificar)

PRUEBAS CARDIOLÓGICAS

ECO cardio: sí/no

Alteraciones: describirlas

Holter ECG sí /no

Alteraciones: describirlas

ECG alteraciones: sí /no

Alteraciones: describirlas

COMPLICACIONES PREOPERATORIAS al diagnóstico: IAM/ACV/EAP/Arritmias/FMO

PREPARACIÓN PREOPERATORIA CON:

Bloqueo alfa: Fenoxibenzamina/Doxazosina	Dosis
Bloqueo Beta: Propanolol/atenolol	Dosis
Calcio antagonistas	Dosis
Tratamiento único	
Asociado a alfabloqueo	
Metirosina	Dosis
Tratamiento único	
Asociado a alfabloqueo	
Sobrecarga con SS/Dieta con sal/Sobrecarga oral	

ASA -----1-----2-----3-----4

1.3. Variables intraoperatoria

Fecha de la Cirugía:

Cirujano1	Cirujano 2	Anestesista	Instrumentista
Catéter arterial:	sí/no		
Catéter venoso central:	sí/no		
Catéter epidural:	sí/no		
Abordaje:			
Abierto			
Cirugía laparoscópica			

Cirugía laparoscópica convertida

manoasistida

abierta

manoasistida y posteriormente a abierta

Cirugía asociada: sí (Especificar)/no

Trócares accesorios

Pérdidas hemáticas estimadas

Drenajes: sí/no

Sueros intraoperatorios:

Cristaloides _____

Coloides _____

Trasfusión sí/no (nº de CH___)

Necesidad de medicación intraoperatoria y dosis

1.- Vasodilatadores

2.- Betabloqueantes

3.- Antiarrítmicos

4.-Drogas vasopresoras

5.- otros:

Disrupción capsular/fragmentación de la pieza intraoperatoria

Duración de la cirugía

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS HEMODINÁMICOS PERIOPERATORIOS (Anexo VII)

INTRAOPERATORIO: PAS mínima, PAS máxima, FC máxima y FC mínima

1.4. Variables postoperatorias

Hipotesión p.o.

Necesidad de

aminas p.o./vasopresores (Dosis.....Duración.....)

trasfusión

Hipoglucemia

Días de estancia en REA/UCI

Estancia hospitalaria (días)

Profilaxis TVP

Reintervención: sí/no motivo

Complicaciones p.o. (a 30 días)

Reingreso en 30 días y motivo:

1.5. ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO

Pheo/PG/Hiperplasia médula adrenal

Disrupción capsular/fragmentación de la pieza

Invasión vascular/capsular/estructuras adyacentes/metástasis

Necrosis o degeneración quística del parénquima .

Tamaño de la pieza

Peso de la pieza

1.6. SEGUIMIENTO (MESES).

Cura bioquímica sí/no

RECIDIVA:

sí/no local/a distancia Sd familiar

ILE

Exitus por otra causa (especificar)

Pérdida de seguimiento

Evolución PA p.o.

Número de fármacos p.o.

Pheo malignos sí/no

Anexo VII: Protocolo de recogida de muestras en quirófano**CÓDIGO ASIGNADO AL PACIENTE:**

	PA	FC
1. Día previo.....	
2. Pre-inducción anestésica.....	
3. Después de intubación.....	
4. Tras colocar al paciente en decúbito lateral	
5. Después de la incisión	
6. Una vez creado el neumoperitoneo	
7. Manipulación de la glándula 1.....	
8. Manipulación de la glándula 2.....	
9. Cinco minutos tras clampaje de la vena.....	
10. Tras extraer la glándula.....	
11. Dos horas p.o.	
12. 24 horas p.o.	

Fecha y firma del investigador que recoge los datos:

Anexo VIII: Aprobación del Comité de Ética de la investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de La Princesa



Hospital Universitario
de La Princesa

Comunidad de Madrid

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Madrid, a 13 de enero de 2017

El Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa después de valorar la respuesta a las aclaraciones solicitadas en su reunión del día 21-12-2016 (acta 23/16) del siguiente proyecto de investigación:

TÍTULO: Estudio de correlación entre catecolaminas plasmáticas, cambios hemodinámicos y preparación farmacológica preoperatoria en pacientes intervenidos de feocromocitoma.

TIPO: Tesis doctoral

Nº de Registro: 2976

Investigador Principal: Íñigo García Sanz (Cirugía General y del Aparato Digestivo). Directores de tesis: Elena Martín Pérez (Cirugía General y del Aparato Digestivo) y Manuel Luque Ramírez (Servicio de Endocrinología)

Decisión tomada: Aprobación (12-01-17, acta 01/17)

Este Comité de Ética de La Investigación con Medicamentos considera que tanto el proyecto de investigación como la Hoja de información al paciente y Consentimiento informado son **ética y metodológicamente aceptables**. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de La Princesa.


Fdo: **Dra. Mª de Mar Ortega Gómez**
Secretaria del C.E.I.m.

Anexo IX: Clasificación de complicaciones según Clavien-Dindo

Grado	Definición
I	Cualquier desviación de un curso postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas. Sí se permite tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Incluye infecciones de herida quirúrgica drenadas a pie de cama.
II	Tratamiento farmacológico con fármacos distintos de los permitidos para complicaciones de grado I (incluye nutrición parenteral total y transfusiones).
III	Precisa intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
- IIIa	- Sin anestesia general.
- IIIb	- Con anestesia general.
IV	Complicaciones que implican un riesgo vital para el paciente (incluyen complicaciones del Sistema Nervioso Central ^a) y requieren manejo de unidad de cuidados intensivos.
- IVa	- Disfunción de un órgano (incluida diálisis).
- IVb	- Disfunción multiorgánica.
V	Defunción del paciente.
Sufijo “d”	Si el paciente sufre una complicación en el momento del alta, se añade el sufijo “d” (por discapacidad) al grado de la complicación. Este sufijo indica la necesidad de un seguimiento para evaluar de forma completa la complicación.

^a Hemorragia cerebral, accidente cerebrovascular isquémico, hemorragia subaracnoidea, excluyendo ataques isquémicos transitorios.

Anexo X: Características de los Pheo/PGs intervenidos

Paciente	Diagnóstico	Tamaño cm	NA normalizada	A normalizada	Dopa normalizada	Lateralidad	Edad	Sexo	Síndrome familiar	Diagnóstico	HTA	AMHC	ECV	Ingreso en UCI	ASA
1	Pheo	7,5	3,99	18,90	NR	D	48	H	NR	Síntomas	-	Si	-	-	2
2	Pheo	5	3,13	1,67	NR	I	50	H	NR	Incidental	-	-	-	-	2
3	Pheo	7	20,62	5,43	NR	I	35	H	NR	Incidental	-	-	IAM	-	2
4	Pheo	5	<1	4,60	NR	D	49	M	NR	Síntomas	-	Si	-	-	2
5	Pheo	5	1,91	15,46	NR	D	37	M	NR	Incidental	-	Si	-	-	2
6	Pheo	6	1,85	20,54	NR	D	58	M	NR	Incidental	Si	-	-	-	3
7	Pheo	2,5	2,17	4,20	NR	I	78	H	NR	Incidental	Si	-	AIT	-	2
8	PheoBM1	4,2	3,12	<1	NR	D	26	M	NEM 2A	Screening	-	-	-	-	3
9	PheoBM2	10	5,18	7,90	NR	D	52	H	NEM 2A	Síntomas	-	-	-	Hipotensión + Insuf Resp	3
10	Pheo	5,5	2,27	2,20	NR	I	54	H	NF tipo 1	Screening	-	-	-	-	2
11	Pheo	12,5	18,32	-	NR	I	54	H	NR	Síntomas	Si	Si	-	-	2
12	Pheo	5,2	11,01	11,20	NR	I	55	M	NR	Incidental	Si	Si	IAM	-	3
13	Pheo	5	8,07	8,60	NR	D	74	H	Negativo	Incidental	Si	Si	IAM	-	3
14	Pheo	6,5	5,52	3,16	NR	D	48	M	Negativo	Síntomas	Si	-	-	-	2
15	Pheo	3,6	1,89	2,02	NR	D	57	H	Negativo	Incidental	Si	-	-	-	2
16	Pheo	2	1,82	2,82	NR	I	16	M	NEM 2B	Incidental	-	-	-	-	3
17	Pheo	5,5	1,12	<1	NR	I	68	M	NR	Incidental	-	-	-	-	2
18	PheoBM1	0	1,45	1,02	NR	I	31	M	NEM 2A	Screening	-	-	-	-	3
19	Pheo	2,4	<1	1,03	<1	I	43	M	NEM 2A	Screening	-	-	-	FMO	3
20	Pheo	13	2,23	8,93	<1	D	54	H	NR	Síntomas	Si	Si	-	-	4
21	PheoBM2	0	<1	4,33	<1	I	58	H	NEM 2A	Screening	-	-	-	-	3
22	Pheo	1,3	<1	1,19	NR	D	30	H	NEM 2A	Screening	-	-	-	-	2
23	Pheo	1,3	<1	<1	<1	I	51	M	NEM 2A	Screening	-	Si	-	-	2
24	Pheo	1	<1	<1	<1	I	54	H	NEM 2A	Screening	-	Si	-	-	3
25	Pheo	1,4	<1	1,54	<1	D	50	H	NEM 2A	Screening	-	-	-	-	3
26	Pheo	3,7	2,32	6,34	<1	I	63	M	Negativo	Síntomas	Si	Si	-	-	3
27	Pheo	5,1	2,21	1,24	<1	D	32	H	NEM 2A	Síntomas	-	-	-	-	3
28	Pheo	7,4	6,52	5,25	<1	I	83	M	NF tipo 1	Incidental	Si	Si	ACV, CI	-	3
29	Pheo	2,1	2,66	<1	<1	I	55	M	Negativo	Incidental	-	-	-	-	2
30	PheoBS	2,6/3	1,93	11,85	NR	Bilateral	78	H	NEM 2A	Screening	Si	Si	IAM	-	3
31	PheoBS	6,5/6,5	8,16	22,19	2,68	Bilateral	28	M	NEM 2A	Incidental	-	-	-	SCA	2
32	PheoBS	3,1/1,8	8,48	4,59	1,31	Bilateral	55	H	NF tipo 1	Incidental	Si	-	-	-	3
33	PG	4,2	<1	<1	<1	IAC	52	M	Negativo	Síntomas	-	-	IAM	-	2
34	PG(PheoBM1)	3	2,80	<1	<1	IAC	34	M	NEM 2A	Screening	-	-	-	-	3

PheoBM: feocromocitoma bilateral metacrónico; PheoBS: feocromocitoma bilateral sincrónico; NR: no realizado; D: derecha; I: izquierda; H: hombre; M: mujer; NEM: neoplasia endocrina múltiple; NF: neurofibromatosis; HTA: hipertensión arterial; AMHC: alteración metabolismo hidratos de carbono; ECV: antecedente de evento cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; AIT: accidente isquémico transitorio; ACV: accidente cerebrovascular; CI: colitis isquémica; Insuf resp: Insuficiencia respiratoria; FMO: fallo multiorgánico; SCA: síndrome coronario agudo.

Anexo XI. Características de los controles intervenidos

Paciente	Diagnóstico	Tamaño	Lateralidad	Edad	Sexo	Sd Familiar	HTA	AMHC	ECV	Ingreso en UCI	ASA
1	Pheo (F+)	1,1	I	76	M	-	Si	-	-	-	3
2	MTX	2,8	I	75	H	-	-	Si	-	-	2
3	HAP	7	I	62	M	-	Si	Si	SCACEST	-	3
4	Andrógenos	1,7	I	55	M	-	Si	-	-	-	2
5	Incidentaloma	4,4	I	70	M	-	Si	Si	-	-	2
6	HAP	3,5	D	59	M	-	Si	-	-	-	3
7	Sd Cushing	3	D	31	M	-	Si	-	-	-	2
8	MTX	1,7	D	43	M	-	-	Si	-	-	2
9	HAP	0,9	I	51	H	-	Si	-	-	-	2
10	Incidentaloma	6,9	I	24	M	-	-	-	-	-	1
11	Incidentaloma	4	D	74	M	-	Si	-	-	-	2
12	HAP	1,8	I	41	M	-	Si	-	-	-	2
13	HAP	1,7	I	37	H	-	Si	-	-	-	2

(F+): falso positivo; MTX: metástasis; HAP: hiperaldosteronismo primario; I: izquierda; D: derecha; M mujer; H: hombre; HTA: hipertensión arterial; AMHC: alteración metabolismo hidratos de carbono, ECV: antecedente de evento cardiovascular; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación de ST.

